

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Modificaciones hormonales tiroideas en los pacientes con
diabetes mellitus**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Felipe Rodríguez Alcántara

Madrid, 2015

82.33.806

DE 616.544
R0D

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TA 1518

MODIFICACIONES HORMONALES TIROIDEAS EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.



BIBLIOTECA U.C.M.



5308795259

FELIPE RODRIGUEZ ALCANTARA

A mi esposa Begoña.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento al Prof. Adjunto Dr. D. Primitivo Rubio Perez por su -- dedicación sin límites y por la orientación -- que me ha dado para la realizaci^ón del presente trabajo, sin la cual no hubiera sido posible el mismo.

En segundo lugar agradezco de un modo especial la ayuda técnica que me ha prestado mi hermano Jesus, de quien son obras todas las -- gráficas y dibujos de este trabajo.

Mi más profundo agradecimiento al servicio de Isótopos del Hospital Clínico "San Carlos" de Madrid, y muy especialmente a la Dra. Isabel de Pablos, por su colaboración en la determinación de los valores de las muestras.

Así mismo quiero agradecer la colaboración prestada por todas aquellas personas que han -- convivido conmigo durante el tiempo que ha necesitado este trabajo.

INDICE

- Capítulo 1º:

.- Introducción= Diabetes Mellitus y secreción tiroidea	8
/Variaciones de la Triiodotiro- nina en los pacientes diabéti- cos	14
/Variaciones de la tetraiodoti- ronina en los pacientes diabé- ticos	18
/Variaciones de la TSH en los - pacientes diabéticos	21

- Capítulo 2º:

.- Fundamentos bioquímicos y fisio- lógicos	25
/Síntesis de las hormonas tiroi- deas	25
/Transporte de hormonas tiroideas	35
/Efecto de las hormonas tiroi- deas sobre los tejidos	37
/Metabolismo de las hormonas -- tiroideas	38
/Regulación de la función tiroi- dea	41

- Capítulo 3º:

.- Material y Métodos	46
/Selección de los sujetos estudiados	46
/Obtención de las muestras	47
/Metódica utilizada	48
/Metodos estadísticos	64
- Capítulo 4º:	
.- Resultados	68
/Valores de T_3 en los pacientes diabéticos .	68
/Valores de T_4 en los pacientes diabéticos .	84
/Valores de TSH en los pacientes diabéti--	
cos	88
/Valores del cociente T_3/T_4 en los pacientes	
diabéticos	100
/Valores de TSH en los pacientes diabéticos	
tras el estímulo.con TRH	111
- Capítulo 5º:	
.- Discusión	113
/ T_3 plasmática y diabetes mellitus	115
/ T_4 plasmática y diabetes mellitus	121
/ T_3/T_4 plasmática y diabetes mellitus	127
/TSH plasmática y diabetes mellitus	129
- Capítulo 6º:	
.- Conclusiones	135
- Capítulo 7º:	
.- Bibliografía	141

CAPITULO 1º

INTRODUCCION:

diabetes mellitus y secreción tiroidea.

En los últimos años han aparecido en la literatura médica mundial, diversos trabajos dedicados al estudio de posibles alteraciones fisiopatológicas de la glándula tiroidea en los pacientes afectados de diabetes mellitus, confirmando la existencia de llamativas variaciones en las cifras séricas de T_3 y de T_4 por mecanismos no aclarados totalmente, pero que seguramente guardan relación con el grado de descompensación metabólica del proceso diabético.

En nuestro país han sido escasas las observaciones planteadas en este campo, por lo cual y ante la actualidad del tema planeamos hace unos dos años la realización de un estudio basado en la determinación de los niveles séricos de

hormonas tiroideas en pacientes diabéticos descompensados y tras el tratamiento oportuno.

Pudimos ir comprobando que la incidencia de descensos en los niveles de estas hormonas, sobre todo de la T_3 , era muy llamativa alcanzando con frecuencia los límites de la hipofunción. Posteriormente proyectamos una segunda fase en la que se estudió un grupo de pacientes en relación con la secreción de TSH no solamente basal, sino tras estímulo con TRH, y apareciendo igualmente alteraciones que sugieren la tendencia a estados de menor secreción hormonal.

En los diversos capítulos de este trabajo, ofrecemos el estado actual de nuestros hallazgos y su discusión en relación con los referidos en la literatura. Para la interpretación adecuada de la misma es necesariamente obligado comenzar dedicando un primer apartado a recordar de manera detallada, aún cuando esquemática, los pasos fisiológicos que conducen a la secreción y liberación de hormonas tiroideas, para ser transportadas a los diferentes tejidos donde han de ejercer su acción.

Los primeros trabajos publicados acerca de las variaciones de hormonas tiroideas en pacientes diabéticos, datan de 1965 y entre ellos destaca el de Hunton quién realizó un estudio en 220 diabéticos que estaban siendo tratados con tolbutamida y clorpropamida, encontrando una relación entre el tratamiento con sulfonilureas y la aparición de hipotiroidismo en estos pacientes. Aunque estos hallazgos

podrían ser debidos a interferencias de la droga antidiabética sobre el metabolismo intratiroideo, los disturbios en los niveles de hormonas tiroideas vistos en el curso de la diabetes mellitus son fundamentalmente debidos a las alteraciones metabólicas inducidas por este proceso, y en las formas de diabetes insulín no dependiente, dichos disturbios mejoran al realizar tratamiento con antidiabéticos orales (Kabadi 1984).

Más tarde se realizaron estudios estadísticos en los -- que se encuentra que existen algunos casos de hipotiroidismo en las series de diabéticos recogidas; este es el caso de los resultados planteados por Hecht y Gersberg en un -- trabajo realizado en 1968 en el que encuentran una incidencia de hipotiroidismo mucho mayor que la que posteriormente recogieron algunos autores en los sujetos control(Nahano).

Hasta este momento aproximadamente, el diagnóstico de hipotiroidismo se venía realizando mediante cuantificación de la función tiroidea directamente sobre la glándula(Captación de I^{131} , gammagrafia etc.), pero posteriormente al realizar sistemáticamente mediciones por RIA de las hormonas tiroideas en el suero de estos pacientes se encuentran descensos sugerentes de hipofunción tiroidea con mayor frecuencia. Así los trabajos publicados por Nahano en 1978, - en los que utiliza datos obtenidos por Tumbridge en 1977, señalan la incidencia de hipotiroidismo en el 2,4%, frente al 0,8% de la población normal. Otros autores como Felly e Isles, en ese mismo año, al realizar un "screening" en pa-

cientes diabéticos en tratamiento insulínico encuentran que la incidencia de hipotiroidismo en estos últimos llega al 4%.

Independientemente de estas cifras, que expresan una incidencia mayor de cuadros hipotiroideos en la situación de diabetes mellitus que la observada en la población normal, conviene apuntar que cuando la determinación de las hormonas tiroideas plasmáticas ha sido realizada por autores -- diversos(Bunner, Daniel, Ganz etc.) en grupos de enfermos insulindependientes en fase de descompensación metabólica, la frecuencia de valores disminuidos de dichas hormonas, -- sobre todo de la T_3 , es mucho más alta que la indicada anteriormente.

Estos cambios hormonales en el curso de la diabetes mellitus con tendencia a la hipofunción tiroidea podrían explicarse teóricamente por alguna de las siguientes circuntancias patógenas:

- .-asociación casual de la diabetes con la hipofunción tiroidea,
- .-concomitancia de estos dos procesos, favorecidos por un trastorno inmunológico de fondo -- que influye en el desarrollo de ambos,
- .-que las alteraciones metabólicas determinadas por la diabetes provoquen a su vez trastornos en la síntesis y/o liberación de las hormonas tiroideas.

De estas posibilidades puede descartarse la referente a

asociación casual precisamente por la alta frecuencia de descensos de las hormonas tiroideas en los diabéticos, sobre todo en la fase de descompensación.

La posibilidad de una alteración básica inmunológica -- puede considerarse en las situaciones en que los rasgos -- bioquímicos o clínicos de hipotiroidismo se mantienen en los enfermos diabéticos a pesar de estar bien tratados con insulina o antidiabéticos orales, compensando pues su diabetes. En efecto, en estos últimos años se han descrito múltiples casos de pacientes con deficiencias endocrinas varias (Diabetes, hipofunción tiroidea, hipofunción corticosuprarrenal, hipoparatiroidismo idiopático etc.). Las diversas asociaciones descritas en este sentido guardan una relación con ciertas peculiaridades genéticamente condicionadas que favorecen el desarrollo de estos procesos autoinmunes contra diversas glándulas endocrinas. Tal predisposición constitucional está en conexión a su vez con la existencia de ciertos patrones del sistema HLA (Jersild, Svejgaard etc.)

En cuanto se refiere a disfunciones tiroideas, en el sentido que estamos comentando, es interesante recordar la posibilidad de asociación de la diabetes mellitus no solo con el hipotiroidismo sino también con pacientes afectados de enfermedad de Basedow, proceso también de patología inmunológica.

Por lo que se refiere a la última posibilidad descrita

es la que parece más probable, y puesto que es la base fundamental en la que se apoyan las deducciones realizadas en este trabajo será comentada ampliamente a lo largo del presente estudio.

VARIACIONES DE LA TRIIODOTIRONINA(T₃) EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS

Los descensos de la T₃ en los diabéticos se han equiparado a los encontrados en otras enfermedades crónicas por Sullivan en 1973, y más tarde por otros autores como Portnay, Mashang, Crososon, Moore etc. quienes describen cuadros de descensos de hormonas tiroideas séricas en pacientes con - Anorexia Nerviosa, Malnutrición, Obesidad, Infecciones etc.

Refiriéndonos propiamente a la diabetes, en 1977 Sonksen encuentra que en 13 diabéticos los niveles de T₃ están disminuidos y que se van normalizando a medida que descienden los niveles de glucemia tras un tratamiento adecuado. Un año después otros autores como Naeije, Daniels, Saunders, Pittman etc., refrendan estos hallazgos, siendo este último el que describe la necesidad de un periodo mínimo de -- tratamiento de 2 semanas para conseguir normalizar los niveles de T₃ en suero, al realizar un estudio en 8 pacientes de los que 4 correspondían al tipo I o insulín dependiente y los otros 4 al tipo II o insulín independiente. También --- Salmerón de Diego en 1982 ratifica la necesidad de un periodo mínimo de tratamiento adecuado de 2 semanas para conseguir la normalización de las hormonas tiroideas en plas-

ma, aunque más recientemente Kabadi(1984), en un trabajo --
realizado sobre 29 diabéticos insulino-dependientes, aumen--
taba este periodo mínimo a unas 8 semanas.

No existe acuerdo definitivo sobre las posibles vías --
fisiopatológicas responsables del descenso de la T_3 en es--
tos pacientes, pero sí podemos resaltar las siguientes:

- 1) Disminución de la síntesis y/o liberación ~~de~~
de la T_3 en la glándula tiroidea por altera--
ciones primarias o secundarias.
- 2) Alteraciones en el transporte de la T_3 en el
plasma.
- 3) Trastornos en la síntesis extratiroidea de --
 T_3 .

1) Respecto a este punto y en cuanto a posibles altera--
ciones metabólicas, vale la pena referir las observa--
ciones realizadas "in vitro" por Singh(1966) mediante
cultivos de glándulas tiroideas ~~fetales~~ de ratas en --
las que se comprobó un efecto estimulante de la insu--
lina sobre la captación de I^{131} por la célula tiroi--
dea y su posterior incorporación a la molécula de ti--
rosina para formar las iodotironinas, mientras que en
ausencia de insulina no se produce en el medio la --
hormona T_3 .

Esta experiencia podría ser congruente con los --
resultados vistos por Pericas en 1977 en ratas con --

diabetes experimental en las que la disminución de los niveles circulantes de insulina coincide con descensos del manejo tiroideo del I^- y de la concentración plasmática de T_4 , sugiriendo en efecto trastornos a nivel glandular.

Así como las experiencias de Singh sugieren una alteración primaria a nivel del parénquima del tiroides, los estudios de Pericas no descartan que los cambios tiroideos observados en la situación diabética pudieran ser secundarios a modificaciones en la estimulación de la glándula por la TSH.

Como veremos con más detalle en apartados posteriores, hay datos suficientes tanto experimentales como en clínica humana, para apoyar la idea de que alteraciones en la liberación de TSH desde la hipófisis son un factor coadyuvante a las modificaciones de las hormonas tiroideas plasmáticas en la situación de diabetes descompensada.

2) Las posibles alteraciones del transporte de la T_3 en plasma han sido objeto de estudio por diversos autores (Rose 1962, Oppheimer 1963, Socolow 1965, etc.), coincidiendo todos en la escasa disminución de los niveles séricos de TBG en estos sujetos, si bien con descensos de la TBPA. Teniendo en cuenta que el

mayor porcentaje de la T_3 es transportado por la TBG, no parece probable que sean las alteraciones cuantitativas de dicho transporte la causa principal del descenso de la T_3 . Otros autores han encaminado sus trabajos hacia la valoración de la capacidad de fijación de estas proteínas transportadoras en el suero de los diabéticos; así Chopra por un lado en 1982, - en ratas diabéticas y Oppenheimer por otro en ese mismo año en pacientes con distintas enfermedades extratiroides, entre las que incluía 5 casos de diabetes mellitus, describen que junto con la disminución de la TBPA y ligero descenso de la TBG hay un trastorno de la capacidad de fijación de hormonas tiroideas por parte de estas últimas proteínas.

- 3) Este último punto parece, en principio, el que puede desempeñar un papel más importante en la patogenia de la alteración sérica de la T_3 . Gavin en 1981 realizó un estudio en ratas diabéticas en las que descubrió una reducción de los niveles de esta hormona tiroidea en el suero, acentuándose tal disminución a medida que se aumentaba el tiempo de duración de la diabetes. Este autor encontró un descenso de la ---- 5' deiodinasa en el hepatocito después de 48h, de iniciado el cuadro diabético, lo que podría ocasionar una reducción del paso de T_4 a T_3 en el hepatocito y con ello la consiguiente disminución de la T_3 sérica.

Esto parece lógico si pensamos que aproximadamente $\frac{2}{3}$ de la T_3 del plasma provienen de la producción extratiroidea de la misma.

También en 1981 Sato y Robins, mediante cultivos de hepatocitos tratados con insulina en el medio --- ambiente, encuentran que en estas circunstancias se produce un incremento de la acción de la 5' deiodinasa, hallazgo opuesto pero complementario al descrito anteriormente por Gavin. Este aumento de dicho enzima resultaba ser mayor cuanto más duradero fuese el efecto de la insulina sobre las células cultivadas; por el contrario la adición de glucagón a dicho medio producía el efecto opuesto.

Desde que en 1979, Pittman interpretara el descenso -- del cociente T_3/T_4 como un índice para la valoración indirecta, en los tejidos periféricos, del paso de T_4 hacia T_3 se viene calculando éste en distintos trabajos para valorar una posible disminución en la formación extratiroidea de T_3 . A este respecto, Salmerón de Diego observó una marcada reducción del mismo durante el periodo de descompensación metabólica de estos pacientes, elevándose llamativamente cuando estos enfermos se encontraban en tratamiento adecuado y sus niveles de glucemia en vías de normalización.

VARIACIONES DE LA TETRAIODOTIRONINA (T_4)) EN LOS PACIENTES -

DIABETICOS

Los hallazgos respecto a las variaciones de la T_4 en estos enfermos no coinciden en todos los autores. Así mien--tras Loos(1979), Pittman(1979), Mulhauser(1980) etc., describen cifras normales de T_4 en estos enfermos, otros como Sonksen(1977), Saunders(1978), Kaptein(1981) etc., encuentran descensos de T_4 . Los mecanismos determinantes de la --disminución de esta hormona podrían ser, como en el caso --de la T_3 , los siguientes:

- 1)Disminución de la síntesis y/o liberación de -- T_4 en el tiroides por causa primaria o secundaria.
 - 2)Alteraciones del transporte de la T_4 en el ---plasma.
 - 3)Incremento de la utilización de T_4 en los te--jidos periféricos.
- 1) En relación al primer punto es conveniente referirse, pero ya sin pormenorizar con detalle, a lo indi--cado anteriormente al hablar de las modificaciones de la T_3 . Efectivamente son aplicables aquí las ob--servaciones realizadas "in vitro" y las experien---cias en ratas diabéticas que apoyan como mecanismos participantes en la aparición de niveles bajos de -- T_4 plasmática a los trastornos concomitantes con la descompensación diabética, a nivel de la glándula --tiroides o en las estructuras hipofisarias liberadoo

ras de TSH(Sing 1966 y Pericas 1977)..

- 2) Las posibles alteraciones en el transporte han sido estudiadas por algunos autores, coincidiendo en su mayoría en afirmar que los trastornos cuantitativos son escasos, si bien se han demostrado variaciones en la capacidad de fijación de hormonas tiroideas -- por parte de la TBG.

En este sentido en 1968 ya Hersman describió la existencia de un efecto inhibitorio de la capacidad de transporte de la TBG por la clorpropamida y tobutamida tanto "in vivo" como tras la administración de estos preparados por via intravenosa. Este autor también observó que esta inhibición desaparecía o -- era mínima cuando la administración se realizaba -- por vía oral. En 1973 Inadasugiere también este efecto al observar que los diabéticos tratados con -- estos fármacos tenían llamativos descensos del FBI en el plasma; este mismo autor también pone de manifiesto la ausencia de alteraciones en la capacidad de transporte de estas proteínas en los diabéticos tratados con insulina.

Estos descubrimientos están en contraposición -- con los que en 1982 encontró Oppenheimer sobre pacientes diabéticos, viendo bastante alterada la capacidad funcional de transporte de la TBG en estos enfermos y achacando este efecto a la existencia de

un posible factor inhibidor de dicha cualidad. Estos recientes hallazgos refrendan los descritos por Hollander en 1967 quién describe que en aquellos pacientes con niveles muy elevados de ácidos grasos libres en plasma, como ocurre a veces en los diabéticos como consecuencia de la falta de insulina - en el plasma, se produce una importante alteración del transporte de las hormonas tiroideas y un importante incremento de la T_4 libre en el plasma. Estudios más recientes como los de Salmerón de Diego en 1982 y los de Kadiyala en 1984 describen niveles normales de T_4 libre en estos pacientes diabéticos, lo que no indicaría un papel fundamental de estas alteraciones cualitativas de la TBG sobre el descenso de T_4 , pues si así fuese los niveles de esta hormona libre en plasma estarían aumentados.

- 3) La última posibilidad teórica para explicar la disminución de T_4 en los diabéticos sería la existencia de un incremento del catabolismo tisular. No hay datos clínicos o experimentales que apoyen esta idea, y en cambio, por el contrario, como ya sabemos, en los diabéticos tiene lugar un descenso del paso de T_4 a T_3 que en todo caso podría determinar más bien un aumento de los niveles de T_4 .

VARIACIONES DE LA TSH EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS

Las variaciones de TSH han sido estudiadas por diver--

Los autores como Schmitz en 1978, Ronchi en 1981 etc. Recientemente Salmerón de Diego en 1982, al igual que estos autores mencionados anteriormente, encuentra que las cifras de TSH en los diabéticos descompensados no se diferencian significativamente de las obtenidas en los sujetos normales, no sufriendo tampoco variaciones cuando los enfermos se encuentran en fase de compensación. Estos hallazgos contrastan con el hecho de que existan cifras descendidas de T_3 en la fase de descompensación, en los que, por lo tanto, si el "feed-back" fuera correcto, este marcado descenso de la T_3 ocasionaría incrementos de la TSH.

Para tratar de explicar este hecho, diversos autores - (Pastor, Salmerón de Diego, Kabadi etc.) han planteado realizar pruebas de estimulación con TRH y conocer así el grado de secreción de la TSH hipofisaria. En este sentido --- Pastor y Jolin en 1982 en un estudio en ratas diabéticas a las que administraban TRH 6-18 días después de haber inducido en ellas una diabetes, encuentran que la liberación de TSH era inferior que la detectada en los controles, justificando este hallazgo por posibles mecanismos de:

- / hipotético descenso en el contenido hipofisario de TSH,
- / posibles alteraciones en la sensibilidad hipofisaria a la TRH,
- / o una elevación en la sensibilidad al "feed-back" negativo de las hormonas tiroideas.

Más tarde Kabadi en 1984 ha realizado un estudio en pacientes diabéticos tipo II, encontrando unos valores normales de TSH y una respuesta descendida en su secreción tras el estímulo con TRH respecto a los controles.

En otro sentido McFarlane encontró que tras un periodo de tratamiento con insulina de 8-12 semanas en individuos diabéticos, se producía una normalización de la alteración de la secreción de TSH en estos enfermos, apuntando como - explicación la existencia de un trastorno de la síntesis - y/o liberación de TRH por parte del hipotálamo. Esta idea - se ve refrendada por el hallazgo realizado por Wilber en -- 1981 en ratas diabéticas, en las que encuentra descensos - de la TRH circulante en el plasma coincidentes con un conte-
nido normal de TRH en las células hipotalámicas, lo que sugeriría un trastorno en la liberación de TRH y no en su -- síntesis. Estos hallazgos no explicarían del todo el trastorno que se produce en los niveles plasmáticos de TSH tras la estimulación con TRH, por lo que sería interesante rea-
lizar un estudio sobre la hipofisis de los diabéticos para estudiar posibles alteraciones directas de la síntesis y/o liberación de la TSH.

CAPITULO 2°

FUNDAMENTOS BIOQUIMICOS

Y FISIOLÓGICOS

SÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La síntesis y liberación de las hormonas tiroideas podemos considerarlas en seis etapas:

- 1º.- Transporte activo del I^- plasmático al interior de la célula tiroidea.
- 2º.- Formación y composición de la TG (tiroglobulina).
- 3º.- Yodación de los radicales tirosílicos de la TG para formar yodotirosinas.
- 4º.- Acoplamiento de las moléculas de yodotirosina para la formación de la T_3 y T_4 , en el seno de la TG.
- 5º.- Proteólisis de la TG, con la consiguiente

liberación de T_3 y T_4 y de otras yodotirosinas.

6º.- Desyodación de las yodotirosinas y reutilización del I^- por la célula tiroidea.

1º) La medición del transporte del I^- al interior de la célula tiroidea, puede realizarse "in vivo" o "in vitro", mediante el uso de I^{131} .

El transporte del I^- se realiza por un mecanismo activo que permite mantener concentraciones importantes de I^- a nivel del parénquima tiroideo. Este transporte no solo se puede realizar en la célula tiroidea, como demostrara Brown-Grant, sino que también puede tener lugar en otros tejidos de nuestra economía como es el caso de la mucosa gástrica, glándulas mamarias, glándulas salivales, ovarios, placenta etc., aún cuando con intensidad algo menor. En estudios realizados por Wolf y cols. sobre este mecanismo de transporte activo se comprobó la necesidad para su funcionamiento de sistemas de aporte energético cuyo desarrollo implica variación de la actividad enzimática de la ATPasa a nivel de la célula tiroidea. Por otra parte también se confirmó en estas observaciones que la ouabaina, capaz de inhibir esa capacidad enzimática, influía negativamente sobre el transporte del I^- .

El destino del I^- acumulado será su incorporación

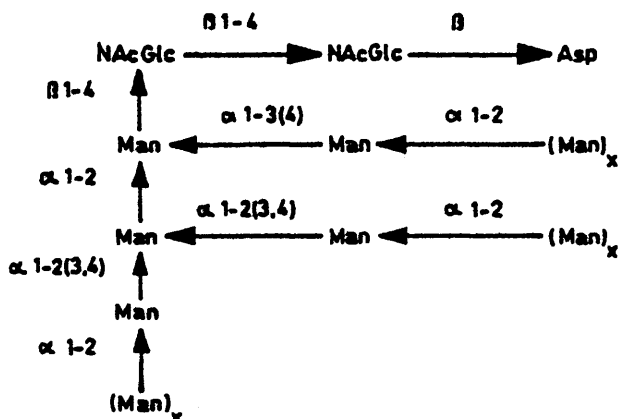
progresiva sobre ciertos radicales aminoácidos de la TG sintetizada por la propia célula tiroidea.

2º) La TG es una glicoproteína cuya fracción no proteica está constituida por unas cien moléculas de hidratos de carbono en forma de 2-3 cadenas (en el hombre parecen ser 3) de oligosacáridos. Recientemente se ha podido establecer la estructura de esas cadenas de oligosacáridos de la fracción proteica, la cual está formada por dos o tres cadenas polipeptídicas. No se conoce el papel funcional de la fracción hidrocarbonada de la TG.

	Unid. A	Unid. B	Unid. C
Residuos por cadenas			
Ac. Siálico		1-2'5	?
Fucosa		1	
Galactosa		2-3	
Manosa	5-11	3	
N-acetilglucosamina	2	4-5	
N-acetilgalactosamina			13/X
Aminoácidos	Asp.	Asp	Ser, Treo.
Pesos moleculares	1800	2100-3300	≈ 3000
Mols/mol			
Humana	7-8	22	X
Bovina	5-6	13-14	0
Porcina	8-11	12-15	

Tabla 1.- Composición, en oligosacaridos, de la TG.

Unidad A



Unidad B

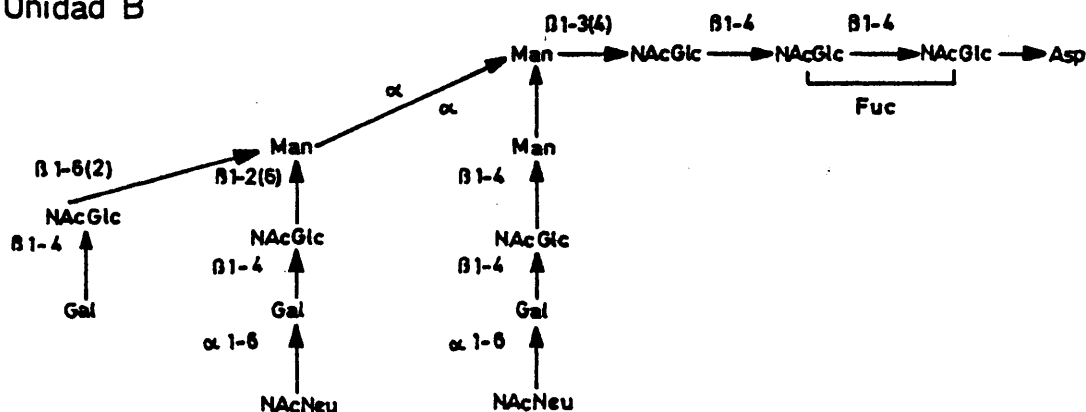


Fig. 1.- Esquema de la estructura de los oligosacátidos en la **TQ**.

La tiroglobulina tiene un PM de 650.000 y su bio :
 síntesis se realiza de manera secuencial, de forma -
 que la primera cadena polipeptídica es sintetizada
 en los polirribosomas situados en el retículo endo--
 plásmico rugoso(RER) de la célula tiroidea. Los pri
 meros hidratos de carbono(N-acetil-glucosamina y ma
 nosa) son adosados antes que los polipéptidos sean
 liberados del RER. El resto de las cadenas de oligo

sacáridos es añadida sobre los polipéptidos migrados de forma continua desde el retículo endoplásmico liso (REL) al Ap. de Golgi; lo último en realizarse parece ser la adición del penúltimo y terminal de los H.C..

Después que los residuos de ac. siálico han sido adosados, la TG es liberada hacia el espacio coloidal intercelular mediante pequeñas vesículas apicales. Concomitantemente con esta secreción, comienza la yodación y síntesis de las hormonas. Estos procesos acabarán de realizarse en la propia luz del folículo tiroideo, a medida que se almacena la TG. Pequeñas cantidades de TG pueden ser detectadas en sangre circulante en condiciones normales, aunque la mayor parte permanezca almacenado en los folículos. Como es sabido ciertas circunstancias patológicas (tiroiditis, tumores tiroideos etc.) se acompañan de una elevación de los niveles circulantes de TG.

Si se tiene en cuenta que los componentes hidrocarbonados de la TG, como la manosa, N-acetil-glucosamina, ac. siálico etc., pueden sintetizarse a partir de la transformación inicial de la glucosa a glucosa-6-P, siguiéndose posteriormente una vía colateral distinta a la de la glucólisis y que aquella transformación está regulada por la secreción

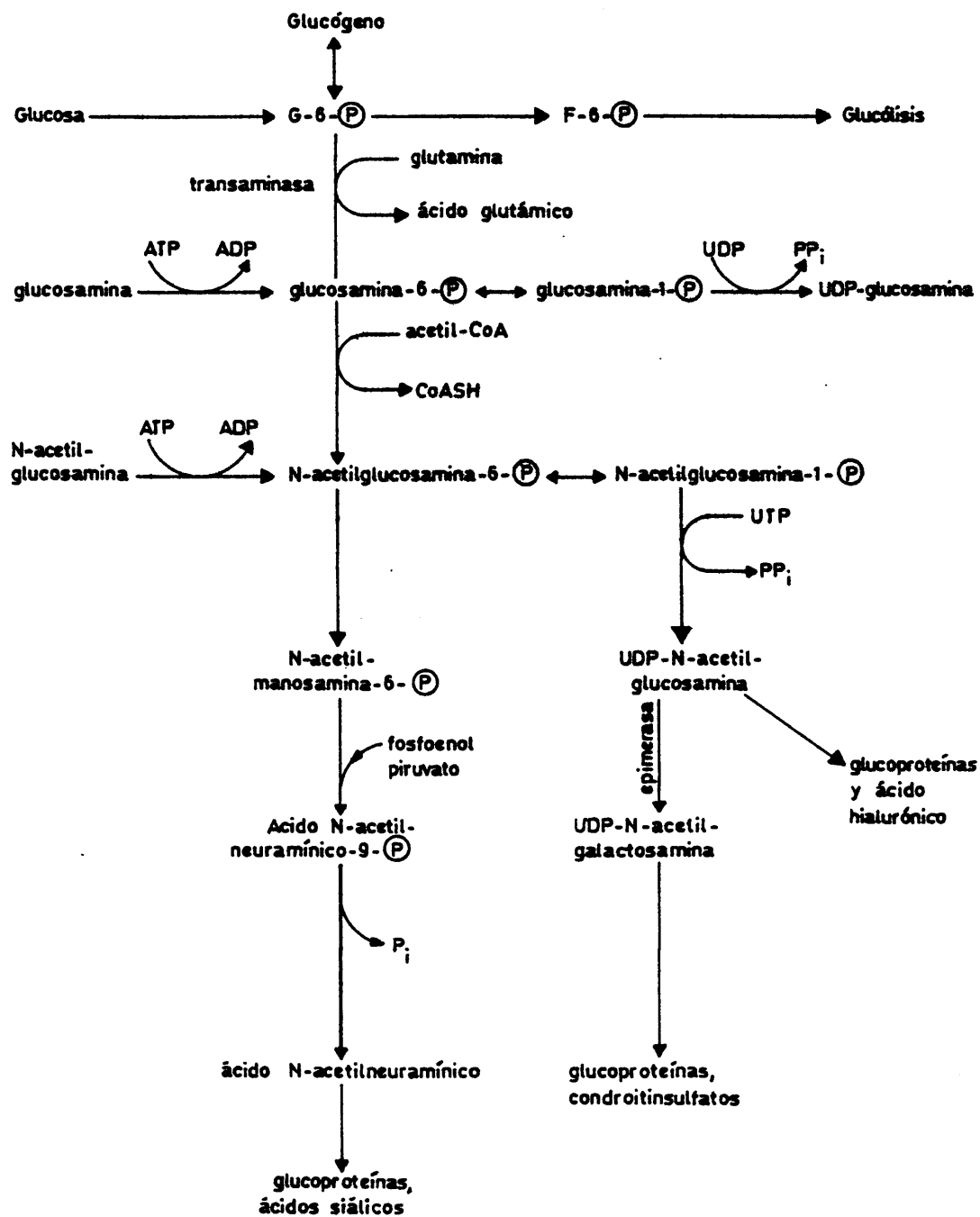


Fig. 2.- Esquema que representa la síntesis de ácidos siálicos y de glucoproteínas a partir de la glucosa.

insulínica, cabe lógicamente pensar en la hipótesis de que en los pacientes con diabétes mellitus pudiera producirse alguna alteración en la síntesis de la fracción hidrato de carbono que ha de formar parte de la TG, lo cual repercutiría en el desarrollo de esta glucoproteína y a su vez podrían alterarse los mecanismos de incorporación del I^- a sus aminoácidos respectivos para la formación de hormonas tiroideas.

- 3º) La yodación de la TG se realiza fundamentalmente en la periferia del coloide folicular, en la superficie apical de la célula folicular, como ha sido demostrado mediante técnicas de autoradiografías con I^- radiactivo. La yodación de la TG se produce gracias a la existencia de una peroxidasa (TPO o peroxidasa tiroidea), descrita por diversos autores y cuya molécula posee fracciones muy activas.

Esta peroxidasa cataliza la formación de O_2 a partir del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) sintetizado por la célula tiroidea, lo cual repercute de manera inmediata en la oxidación del anión I^- , que se fué acumulando dentro de dicha célula, quedando transformado por tanto en iodo orgánico (I_2). A medida que se va produciendo esta organificación del I^- se produce su incorporación a los radicales tirosílicos de la propia molécula de TG, formándose así las moléculas

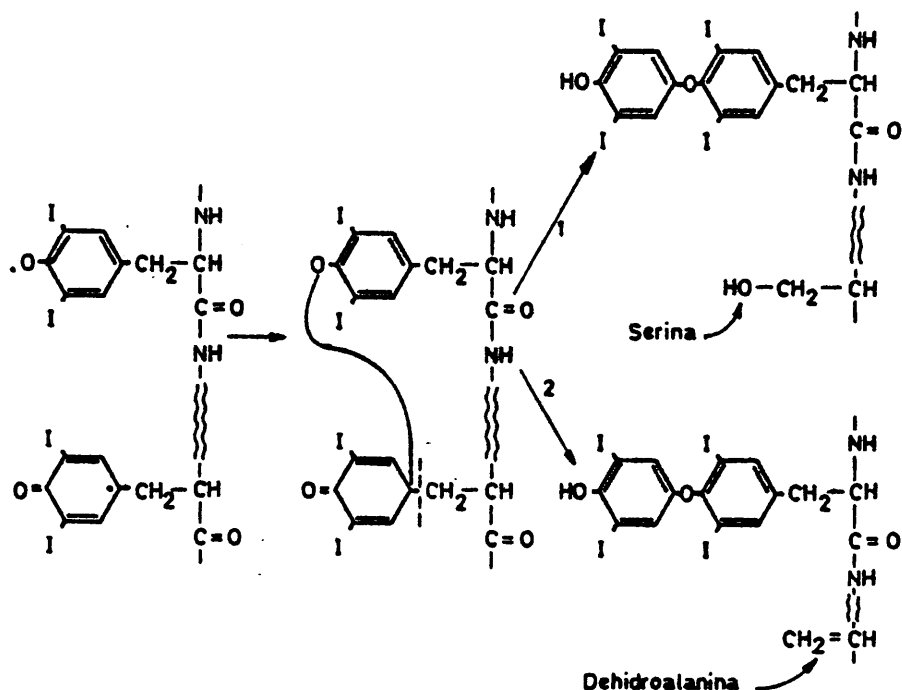


Fig. 3.- Ejemplo de cópula hipotética para la formación de T₄ en la TG por sistema de la TPO.

de las primeras iodotironinas (Monoiodotironina o MIT y Diiodotironina o DIT) que serán las precursoras de las hormonas T₃ y T₄, y que no están libres sino ligadas a la estructura de la TG.

- 4^a) La etapa ulterior corresponde a una fase en la que se produce la copulación de sendas moléculas de DIT, - incorporada, como hemos dicho antes, a las cadenas polipeptídicas de la TG, para formar la molécula de tetraiodotironina (T₄) la cual en principio sigue - incorporada a dicha glicoproteína. En la catalización de esta reacción interviene de forma importante el enzima TPO que hemos visto en la fase ante-

rior, junto con algún otro fermento menos definido como ciertas lactoperoxidasas. Por lo que se refiere a la formación de la Triiodotironina (T_3) se produciría de manera similar gracias a la condensación de sendos radicales MIT y DIT de las moléculas de -TG.

- 5^a) Una vez formadas las hormonas tiroideas, son liberadas por influencia directa de la TSH por mecanismos íntimos aún no conocidos del todo. La estimulación que ocasiona la TSH, produce la aparición de unos pseudópodos en la porción celular que contactan con la luz coloidal, los cuales van envolviendo una porción del coloide que después será introducida al interior de la célula. Es aquí donde se produce la lisis de la TG mediante una proteasa inespecífica que es la --- "catepsina", después de haberse transformado las -- gotas de coloide en fagolisosomas, produciéndose la liberación de las hormonas tiroideas que más tarde serán expulsadas al exterior celular hacia la sangre. La DIT y la MIT serán liberadas y sometidas a desiodación.

En contraste con la T_4 , la cantidad de T_3 circulante en los estados eutiroideos, no deriva enteramente de la secreción del tiroides, sino también de la conversión de T_4 a T_3 en los tejidos periféri

cos. Adicionalmente, la evaluación de tiroides humanos han revelado que la relación molar T_4/T_3 en la TG es de 20:1, lo que apoyaría el concepto de que el producto de secreción del tiroides normal es fundamentalmente T_4 .

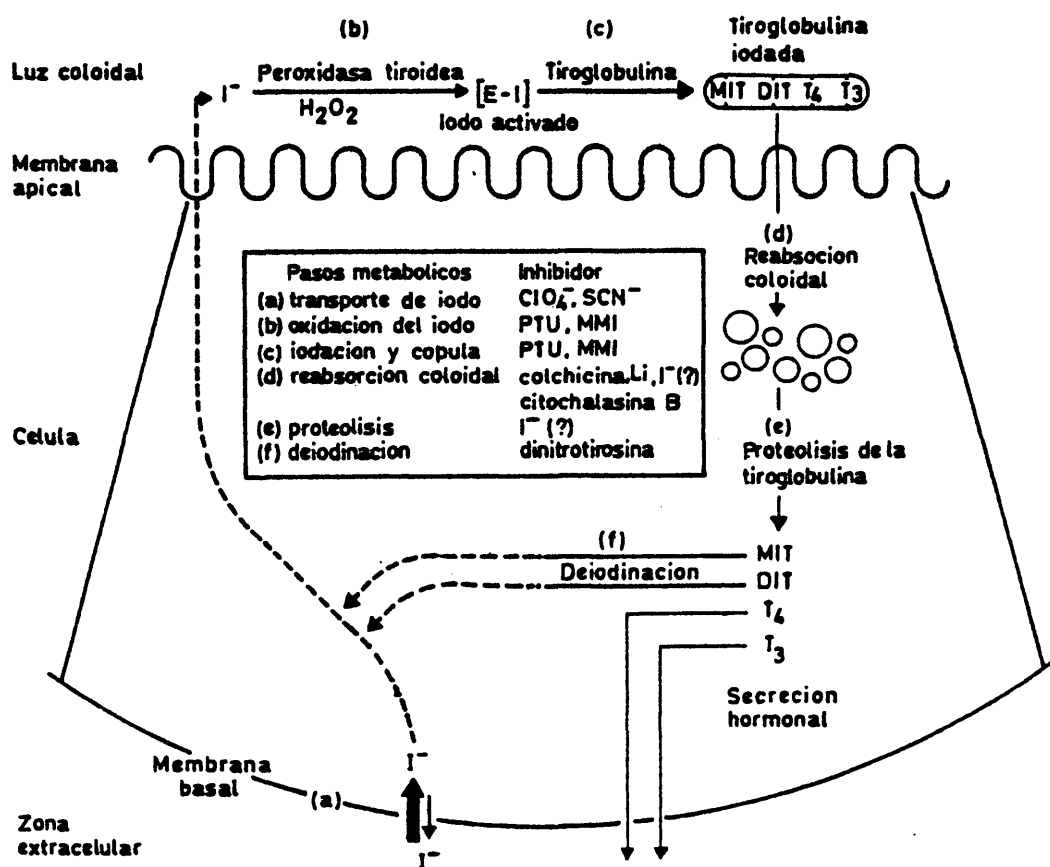


Fig.4.- Diagrama que representa la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas, en la célula tiroidea. (figura tomada del libro "The Thyroid" Werner and Ingbar editors)

62) Independientemente de la liberación de T_3 y T_4 , que saldrán a la sangre circulante, en la célula tiroidea se produce también liberación de MIT y DIT a partir de la TG. Estas últimas moléculas serán sometidas, en la misma célula, a un proceso de desyoda-

ción gracias a la acción de ciertas deshalogenasas, con lo que se obtiene I^- que será reutilizado para la síntesis de nuevas moléculas hormonales.

TRANSPORTE DE HORMONAS TIROIDEAS

En condiciones fisiológicas la mayor parte de la T_4 es transportada normalmente por una "interglobulina alfa" (TBG) y en menor cantidad por la "prealbúmina transportadora de tiroxina" (TBPA). Además una pequeña cantidad de la T_4 es transportada por la albúmina. La T_3 es también transportada por la TBG y una pequeña cantidad por la albúmina, pero en cambio no por la prealbúmina.

La TBG es una glicoproteína ácida cuya fracción purificada tiene un PM de 63.000. La TBG es rica en ácidos siálicos y su desialinización da como resultado una proteína, -- que comparada con la TBG nativa, tiene una menor movilidad electroforética y una menor afinidad por la T_4 . La TBG es sintetizada en el hígado, como se ha descubierto recientemente en hepatocitos de mono (Glioner D., Gersgengorn M.C. and Robbins J., "The Thyroid").

A pesar de su afinidad, el porcentaje de TBG, TBPA y albúmina desocupada es del 70% para las dos primeras, y del 99% para la última. La unión de la T_4 con la TBG es firme y solo una pequeñísima proporción de aquella (0,05%) se encuentra libre, al contrario de la T_3 , cuya unión a la TBG

es más débil que en el caso de la T_4 , lo cual hace que el porcentaje de T_3 libre sea 8-10 veces mayor que el de la T_4 . Esta circunstancia contribuye a favorecer el mayor efecto metabólico de ésta en relación con el producido por la T_4 .

La TBG del plasma puede variar en una serie de enfermedades y situaciones clínicas diversas que a continuación interesa enumerar:

-AUMENTO DE TBG

- /embarazo
- /anticonceptivos orales y toma de estrógenos
- /enfermedad hepática aguda
- /determinación genética.

-DISMINUCION DE TBG

- /toma de andrógenos y anabolizantes
- /grandes dosis de glucocorticoides
- /enfermedad hepática crónica
- /acromegalia activa
- /nefrosis
- /otros procesos que cursen con hipoproteinemia
- /determinación genética

Aparte de las posibles variaciones cuantitativas de la TBG ha sido planteada por algunos autores la posibilidad de que en diversas enfermedades entre ellas la diabetes mellitus, pudieran producirse alteraciones que modifi-

caran la capacidad funcional de la TBG, y con ella una menor posibilidad de transporte de las hormonas tiroideas. - Para otros autores, sin embargo, esta circunstancia no tendría un papel esencial para explicar las variaciones en los niveles de T_3 y T_4 plasmática en los pacientes diabéticos, pues no encuentran aumentos de las fracciones libres hormonales circulantes (Salmerón de Diego 1982 y Kabadi 1984).

EFFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS SOBRE LOS TEJIDOS

Como de forma resumida señala Shambaugh (The Thyroid) las acciones hormonales se pueden esquematizar así: las hormonas tiroideas tienen muchas acciones de las cuales el aumento del consumo de O_2 por parte de la célula es la mejor conocida. Las acciones de las hormonas tiroideas están determinadas por varios factores que incluyen la especie de animal sobre el que actúan, el tipo de tejido, la cantidad de hormona y el tiempo de exposición de los tejidos a dichas hormonas. Estas actúan a través de una variedad de mecanismos como el transporte de aminoácidos y electrolitos desde el espacio extracelular al interior de la célula, síntesis o activación de enzimas específicas dentro de la célula y una mejora de los mecanismos intracelulares que protagonizan los cambios de tamaño y cantidad de las células. Durante la infancia el déficit o exceso de estas hormonas ocasiona trastornos permanentes del desarrollo.

En el adulto las hormonas tiroideas producen efectos distintos en cada tejido a lo largo de la vida pero difie-

ren cualitativamente de unos tejidos a otros, por ej. produ aumento de la actividad lipolítica en el tejido adiposo, modulan la secreción de gonadotropina en la hipófisis y mantienen el crecimiento y maduración de las células pilosas; también estimulan la bomba de sodio y la vía glicolítica para producir efectos calorigénicos, así como también intervienen sobre la fosforilación oxidativa en el tejido adiposo, hígado, riñón, y músculo. A concentraciones fisiológicas favorece tanto los efectos anabólicos como los catabólicos, y a altas concentraciones solo propicia los procesos catabólicos, interfiriendo el metabolismo basal llamativamente.

La demostración de receptores específicos para T_3 y T_4 en hígado e hipófisis, sugiere que su presencia puede ser fundamental en algunas de las respuestas selectivas de los tejidos adultos a estas hormonas.

METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

El destino de las hormonas tiroideas a su llegada a los distintos tejidos periféricos, es el de ejercer su acción y/o experimentar diversas transformaciones que darán lugar a la aparición de compuestos con actividad diversa o de metabolitos inactivos. Conviene recordar que los tejidos tienen un comportamiento distinto en cuanto a su capacidad de captación de hormonas tiroideas. En este sentido es esencial volver a recordar que la síntesis de la T_3 tiene lugar, en su mayor parte, no en la propia glándula tiroidea sino en los tejidos de la periferia (hígado, riñón, músculo

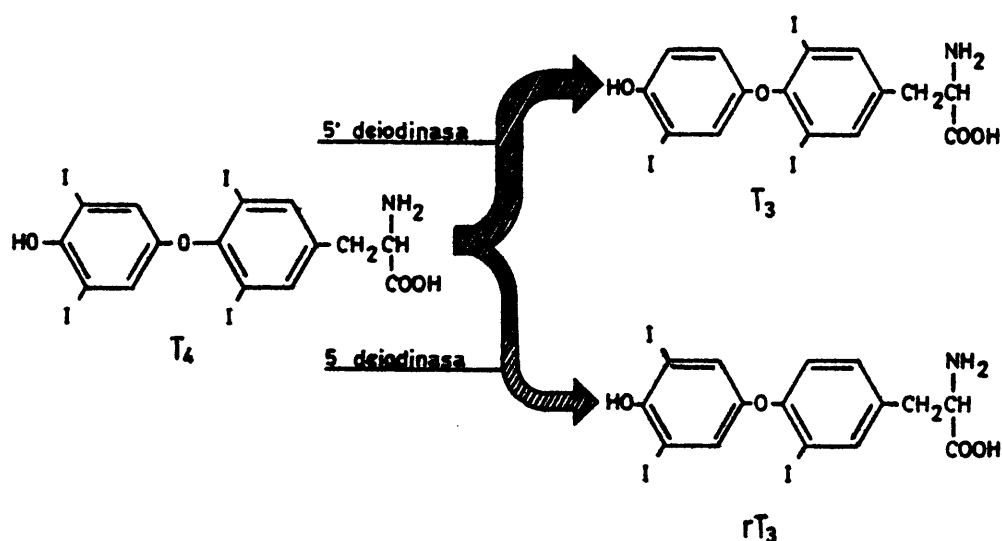


Fig. 5.- Esquema que representa el paso de T_4 hacia T_3 y rT_3 en los tejidos extratiroides por medio de los enzimas representados.

etc.). Efectivamente a nivel del hígado, sobre todo, se produce la principal transformación metabólica de la T_4 por acción de la $5'$ deiodinasa. (Fig. 5)

Otra deiodinasa similar a la señalada, pero que actúa a nivel del carbono 5 (5 deiodinasa) determina la formación en estos tejidos periféricos de un compuesto isómero de la T_3 (rT_3 o T_3 invertida), el cual se ha demostrado que está prácticamente desprovisto de capacidad funcional.

No se conocen bien los mecanismos que regulan los procesos por los que la T_4 da lugar a nivel tisular a la formación de hormona activa como es la T_3 o del compuesto inactivo rT_3 , en condiciones fisiológicas. El estudio de las variaciones de estos dos últimos compuestos en diversas situaciones clínicas (hepatopatías difusas, administración de corticoesteroides, administración de beta-bloqueantes etc.)

sugiere que la producción de las mismas se realice de manera, en cierto modo, recíproca; en efecto en estas situaciones se ha observado una llamativa disminución de la concentración plasmática de T_3 y aumentos en cambio de los niveles de rT_3 , normalizándose estas variaciones cuantitativas cuando se consigue mejorar el estado metabólico de los pacientes(Sullivan 1973, Migeri 1976 etc.). Estos hechos, que sugieren un bloqueo de la transformación de la T_4 a T_3 , se han encontrado también al aportar dietas pobres en hidratos de carbono, y lo mismo sucede en caso de que el aporte hidrocarbonado sea suficiente pero su manejo metabólico -- inadecuado, como ocurre en la diabetes mellitus(Croxson - 1976). Como apuntábamos antes, además de los compuestos activos, también se produce una serie de compuestos inactivos fundamentalmente por procesos que tienen lugar en el hígado, aún cuando no sea este el lugar exclusivo para estos pasos. Algunos de estos procesos son:

- desiodación,
- conjugación del grupo fenólico con ac. glucurónico,
- desaminación oxidativa y decarboxilación de la cadena lateral de la alanina,
- O-metilación y
- formación de esteres sulfúricos.

Por la bilis se excretan importantes cantidades de hormonas tiroideas, de manera que un 30% del total se pierden

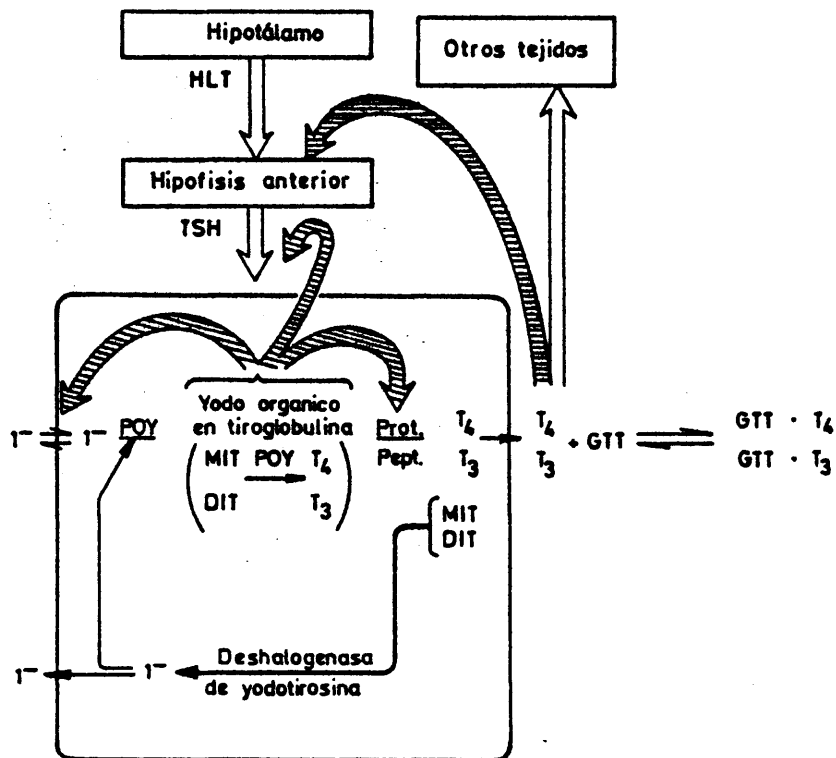


Fig.6 .- Rutas en la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas; las flechas pequeñas muestran las rutas metabólicas del yodo, las flechas abiertas indican estimulación y las sombreadas las influencias inhibitorias. (Esquema sacado del libro "Medicina - interna" de Harrisons, publicación en español 1982)

por vía fecal, principalmente conjugadas con gluconatos y sulfatos sin actividad alguna. Gran parte de estas hormonas que se pierden por vía fecal son reabsorbidas después de haber sufrido la hidrólisis de sus conjugados.

REGULACION DE LA FUNCION TIROIDEA

La función tiroidea es regulada por dos mecanismos fun-

damentalmente:

- 1) Regulación supratiroidea dependiente de la secreción de TSH.
 - 2) Otro mecanismo más propio de la glándula misma, que es la "autorregulación tiroidea".
- 1) El regulador principal de la función tiroidea es la TSH hipofisaria, que se relaciona con las hormonas tiroideas en el plasma por un mecanismo de "feed-back" negativo. Ello implica que el aumento en el torrente

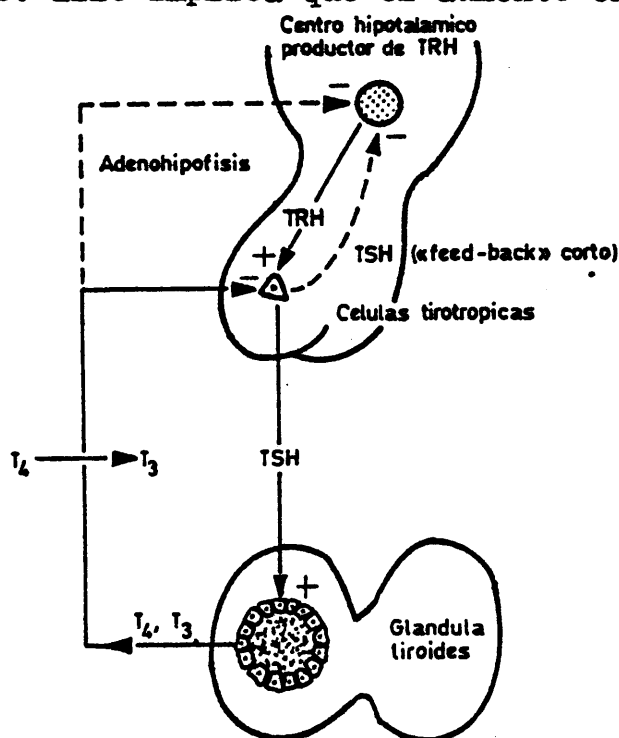


Fig.7 .- Regulación de la secreción de hormonas tiroideas.

sanguíneo de estas hormonas motive el que las mismas, sobre todo la T_3 , ejerzan un efecto frenador sobre las células tirotrópicas, disminuyendo por tanto la liberación de TSH, mientras a su vez la TSH estimula la li

beración de T_3 y T_4 en el tiroides.

En sentido inverso, en las situaciones de descenso de los niveles de hormonas tiroideas se producirá una mayor liberación de la TSH hipofisaria. Conviene recordar que esta última hormona está regulada asimismo por el factor TRH de origen hipotalámico, que favorece su liberación. Pues bien el proceso de "feedback" negativo puesto en marcha por las variaciones de las hormonas tiroideas, parece ejercerse también, aunque con menor intensidad, sobre las neuronas hipotalámicas encargadas de la producción de TRH.

La TSH es una glicoproteína en cuya composición, además de las dos cadenas de polipéptidos, existen también ligadas a las mismas por enlace covalente -- otras tres subunidades de carbohidratos en cuya composición se encuentran la manosa, fucosa, ácidos silícicos etc. (Pierce J.C. 1978). No se conoce definitivamente cual es el papel funcional de éstos componentes hidrocarbonados, pero su existencia cabe plantear la hipótesis (de forma similar a la que anteriormente apuntamos en el caso de la TG) de que en aquellas circunstancias en que se altere el anabolismo de dichos componentes podrían surgir variaciones en la cantidad o calidad funcional de la TSH. Por ello cabría pensar que en la diabetes mellitus descompen-

sada se produjesen también repercusiones metabólicas sobre la síntesis de esta hormona.

El efecto estimulante ejercido por la TSH sobre la glándula tiroidea, acelerando los diversos pasos que conduzcan a la síntesis y liberación de T_3 y T_4 , se realiza por intermedio del compuesto AMPc, sintetizado a nivel de la célula tiroidea.

- 2) El segundo mecanismo antes apuntado está relacionado con los niveles de I^- en sangre, y su mayor aporte - al parénq~~u~~ma tiroideo. Así se ha visto que la administración de forma aguda de grandes cantidades de - ioduro, es capaz de bloquear los pasos de organificación del I^- y las reacciones de acoplamiento intratiroideos. Sin embargo estos procesos de autoregula---ción tiroidea son en general menos llamativos en las situaciones clínicas diversas que el proceso de regulación por la TSH.

CAPITULO 3°

MATERIAL Y

METODOS.

I.- SELECCION DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

La determinación de los distintos valores plasmáticos de hormonas tiroideas se ha llevado a cabo en una serie -- total de 42 adultos diabéticos cuya edad media fué de 58'5 años. La serie incluía 15 varones y 27 hembras. De esta serie, 24 enfermos presentaban patología intercurrente(4 con trastorno respiratorio agudo, 2 con insuficiencia cardiaca descompensada, 1 con insuficiencia renal aguda, 2 con in--fección intestinal, 1 con cólico nefrítico, 5 con trastor--no hepático agudo, 1 con fractura de rótula, 3 con angina de pecho, 3 con neoplasias malignas, 1 con infección urinaria severa y 1 con enf. de Paget).

En todos los pacientes se realizaron controles analíticos en el momento de su ingreso antes de iniciar el tratamiento de su descompensación diabética, y hacia los 12 --- días de haber sido tratados, en cuyo momento las cifras de glucemia indicaban que estaban en vías de compensación metabólica.

En un subgrupo de siete pacientes además de determinar las hormonas tiroideas en situación basal y de TSH, se realizaron mediciones de esta hormona después de la estimulación con TRH tanto en fase de descompensación como en vías de compensación.

II.- OBTENCION DE LAS MUESTRAS

Para la toma de las muestras hemos utilizado agujas para vía intravenosa, realizando aquella en el antebrazo o en la flexura del codo. La obtención de la sangre (unos 5cc) en los enfermos en los que además hemos realizado pruebas de estimulación con TRH, se ha llevado a cabo mediante la colocación de una "palomilla" unida a un tubo flexible de plástico de 1,9mm de diámetro, con el fin de tener una vía sanguínea permanente para poder realizar las sucesivas tomas sin tener que realizar nuevas incursiones en el árbol circulatorio. En estos enfermos hemos procedido a la realización de una extracción de sangre en situación basal, para después administrar 300µgrs de TRH de forma lenta a través de esta vía permanente. Posteriormente procedimos a la administración de suero fisiológico por esta vía a un ritmo de 15

gotas por minuto, para evitar la obstrucción de la palomilla. Más tarde realizamos extracciones a los 20, 30 y 60 minutos de la toma basal, para lo que antes quitamos y volvemos después a colocar el mencionado suero, y desechando la primera parte con el fin de que las muestras no estuvieran diluidas.

Una vez realizadas todas las extracciones se dejaron en reposo los tubos que contenían la sangre durante una media hora a partir de la última extracción. Luego se procedió a centrifugar estos últimos a una velocidad de 2000 rpm durante un tiempo aproximado de 10-15 minutos, hasta lograr la adecuada separación del suero de la sangre. Posteriormente procedimos a la extracción de este suero mediante una pipeta Pasteur, en una cantidad de 2cc, para después introducirlo en tubos especiales de "propileno" y ser conservados a una temperatura de -30°C , hasta la determinación de las hormonas tiroideas por RIA. (Departamento de Medicina Nuclear del Hospital clínico San Carlos de Madrid)

III.- METODICA UTILIZADA

1) Determinación de la T_3 plasmática

A) Reactivos utilizados:

- agua destilada
- antisuero T_3 liofilizado
- solución $T_3(I^{125})$ liofilizada
- viales de T_3 liofilizada con diferentes concen

traciones de T_3 ,

-vial de gammaglobulina de cabra anticonejo liofilizada,

-polietilenglicol y

-solución salina.

B) Materiales utilizados:

-micropipetas calibradas hasta 100 microlitros,

-tubos para RIA de propileno de 12x75 mm y contador gamma,

-maquina mezcladora tipo "Vortex",

-recipiente húmedo o seco a 37°C,

-centrífuga,

-cristales sólidos para el contador gamma, y

-contador de centelleo.

C) Descripción de la metodología utilizada:

C₁/ la preparación de los distintos componentes se ha realizado de la siguiente manera=

- 1.- Antisuero T_3 : se toma un vial de anti--suero liofilizado, se disuelve en 10ml de agua destilada y se agita la mezcla, dejándola después reposar durante 30 minutos a una temperatura de 4°C, a la --que posteriormente se conservará pero --pero nunca llegando a congelarlo. El --antisuero contiene normalmente Azida S₆dica a una concentración de 0,05% para

evitar el crecimiento bacteriano.

- 2.- Solución de $T_3(I^{125})$: se toma un vial de $T_3(I^{125})$ liofilizada y se disuelve en 10ml de agua destilada, luego se agita fuertemente y se deja reposar durante 30 minutos, almacenándolo posteriormente a 4°C, donde es perfectamente estable hasta el término de su fecha de caducidad.
- 3.- Sueros calibradores: constan de seis viales que contienen concentraciones de 0, 20, 50, 100, 200 y 600ngrs/dl de suero humano. El tubo que contiene 0ngrs/dl se disuelve en 2ml de agua destilada y el resto en 1ml, dejándolos reposar 30 minutos y almacenándolos a 4°C.
- 4.- Gammaglobulina de cabra anticonejo: un vial de esta gammaglobulina se disuelve en 10ml de agua destilada y se agita vigorosamente, dejándola después reposar durante 30 minutos, para almacenarla posteriormente a 4°C.
- 5.- PEG: es polietilenglicol al que se añaden 300ml de solución salina normal por cada paquete de aquel, se remueve hasta que se haya disuelto y se deja reposar

30 minutos, pudiéndolo almacenar también a 4°C.

6.- Solución precipitante: esta solución es tá formada por 190ml de polietilenglicol en solución salina más 10ml de gammaglobulina de cabra anticonejo. Esta mezcla se agita bien y se almacena a 4°C.

C₂/ Una vez se encuentran preparadas las soluciones correspondientes, se procede a realizar los siguientes pasos de forma ordenada:

- Se marcan los tubos con las iniciales NSB (blanco). las letras de la A a la F y el último con la letra T(contador total). Todos estos tubos se preparan por duplicado. Se marcan adicionalmente otros tubos con el suero problema de los pacientes, también por duplicado.
- Se pipetea 100µl del tubo A, con OngrT₃/dl al tubo NSB y A.
- Se pipetea 100µl de cada uno de los tubos restantes a sus respectivos de la B a la F, hasta obtener las siguientes concentraciones:

<u>Tubos</u>	<u>Calibradores disueltos</u>	
	<u>(ngrT₃/dl)</u>	<u>(picomol/dl)</u>
A	0	0
B	20	30,8
C	50	77
D	100	153,6
E	200	307,2

- Por cada paciente control se añaden 100 μ l de la muestra a los tubos marcados con duplicado.
- Se añaden 100 μ l de la solución de $T_3(I^{125})$ a todos los tubos y se mezcla bien hasta - que todos los tubos adquieran un color verde.
- Añadimos 100 μ l de la solución de antisuero T_3 a todos los tubos excepto a los NSB y T. Se agitan en el mezclador tipo "Vortex" -- hasta que todos los tubos menos, como es - lógico, el NSB y T en los que no hay anti- suero, pasen a tener un color rojo.
- Se incuba a temperatura ambiental durante 60 minutos, alternando con incubaciones a 37°C durante 30 minutos por espacio de unas dos horas.
- Se añaden 2ml de la solución precipitante fría a todos los tubos y se incuban a temperatura ambiental durante 5 minutos.
- Se centrifugan todos los tubos, de forma - que a mayor peso sea menor el tiempo de -- centrifugado; por ejemplo para 2gr unos 20 minutos y para 3gr solo 10 minutos.
- Se decanta o se aspira el sobrenadante volu

cando cuidadosamente los tubos. El residuo que queda en el tubo se mantiene firmemente adherido a las paredes de este último.

-Esperar durante un minuto.

-Una vez realizado todo esto se introducen los tubos en el calibrador, que realiza la lectura de las radioactividades de cada muestra.

D) Explicación de la base química del proceso:

Como tenemos dobles tubos de cada muestra, obtenemos dos valores de radioactividad parecidos pero no iguales; se calcula la media de estos valores y con ellos se realiza una curva estándar para cada grupo de pacientes colocando en abscisas el valor de T_3 en ngr/dl y en ordenadas el $\%B/B_1$ que se obtiene de medir las radioactividades de cada tubo por la media del tubo A, que tiene 0ngr/dl de T_3 y el resultado multiplicarlo por 100. De esta forma, de la radioactividad obtenida de los tubos problema se calcula el $\%B/B_1$, lo que nos permite hallar la cantidad de T_3 existente en dicho suero.

Para estas determinaciones la prueba tiene un coeficiente interensayo de 5,49 ,coeficiente intraensayo de 4,01 y la sensibilidad del ensayo es de $10,6 \pm 2,6$ ngrs/dl.

2) Determinación de la T₄ plasmática

A) Reactivos utilizados:

- Tiroxina marcada con I¹²⁵ en un Buffer Barbital al 0,05% con 0,1% de albúmina de suero bovino. La radioactividad es de 0,46μCi/ml o menos. Como preservante se utiliza un derivado del mercurio como es el Thiomersal a una concentración del 0,01%.
- Suero antitiroxina de conejo en 0,05 M de Buffer Barbital con 0,75% de gammaglobulina bovina y 0,03% de ANS(acido 8-anilina-1-naptaleno-sulfónico). Como preservante se usa el Thiomersal al 0,01%.
- Buffer Barbital 0,05 M, conteniendo 0,75% de gammaglobulina bovina y 0,03% de ANS. Como preservante se utiliza el Thiomersal al 0,01%.
- Tiroxina para la realización de curvas de tiroxina estandar. Cada vial contiene concentraciones de 0, 3, 6, 12 y 24ugrs/100ml de suero equino. El preservante utilizado es la Azida Sódica al 0,2%.
- Polietilenglicol 6000, en una solución al 18% en 0,09 M de Buffer Barbital. El preservante utilizado aquí es el Thiomersal a la misma concentración que en los otros casos.

B) Materiales utilizados:

- Tubos test de 12x75mm, 15x85mm o equivalentes - en capacidad para aguantar una velocidad de centrifugación de 1000rpm.
- Tubos test para ensayos.
- Tubos test de cristal común para almacen de las distintas muestras de sangre.
- Refrigerador y congelador.
- Pipetas calibradas en 25, 100 y 400ml.
- Mezclador tipo "Vortex" o similar.
- Centrífuga.
- Parafilm o materiales equivalentes.
- Contador de centelleo capaz de hacer una estimación de la cantidad de I^{125} .
- Jeringuilla o similar de 5ml.
- Cronómetro.

C) Metódica utilizada:

- Se colocan todos los reactivos y el suero problema en los tubos a temperatura ambiente.
- Rotulamos los tubos para la realización del -- test de la siguiente manera=
 - /tubos 1y2 con NSB(transportador no específico),
 - /tubos 3 al 12 con las cifras de la T_4 estandar(0, 3, 6, 12 y 24µgr/100ml) en duplicado.
 - /tubos del 13 en adelante para los sueros --

desconocidos o problema.

- Pipeteamos 25 μ l de solución estándar(0 μ gr/100ml) dentro de los tubos 1 y 2(NSB).
- Pipeteamos 25 μ l, por duplicado, de los valores estandar restantes de los tubos del 3 al 12, — ambos inclusive.
- Pipeteamos 25 μ l de los sueros problema dentro de los tubos numerados del 13 en adelante.
- Pipeteamos 100 μ l de T_4I^{125} dentro de todos los tubos. Se mezcla bien el contenido de todos — ellos durante 3-5 segundos utilizando el mez-- clador o agitador manual.
- Luego se pipetea 400 μ l de Antisuero Tiroxina dentro de todos los tubos excepto del 1 y 2 -- (NSB). Se pipetea 400 μ l de Buffer Barbitol — dentro de los tubos 1 y 2. Mezclamos el conte-- nido de estos tubos durante 3-5 segundos utili-- zando un mezclador o agitador manual. Después lo cubrimos con parafilm o similar.
- Se incuban a temperatura ambiente(20 o 30°C) du-- rante una hora aproximadamente.
- Despues se pipetea 2ml de PEG(solución de gam-- maglobulina precipitante) en todos los tubos, utilizando una jeringuilla tipo Cornwall de -- 5 ml. Se realiza mezcla mecánica o manual du-- rante 5 segundos.

- Centrifugamos todos los tubos durante los 15 minutos siguientes a la adición de la PEG, a temperatura ambiente y a 1000rpm durante unos 10 minutos.
- Dentro de los 15 minutos siguientes a la centrifugación, decantamos el sobrenadante muy cuidadosamente. Se escurren bien todos los tubos sobre un papel absorbente.
- Por último se determina la radioactividad neta de cada tubo.

D) Explicación de la base química del proceso:

Aquí la tiroxina radiomarcada o no, se une al antisuero específico. Ambos tipos de tiroxina (T_4I^{125} y T_4) se unirán en cantidad limitada al antisuero en una proporción igual a la concentración de dichas hormonas en el suero. Cuando la T_4 del suero o de la solución estándar está equilibrada con la T_4 marcada, la cantidad de T_4I^{125} que está unida al antisuero será inversamente proporcional a la cantidad de T_4 no radiactiva presente en la muestra de la solución estándar. Mediante la separación del complejo antisuero y la tiroxina no unida, y la medición de la radioactividad de la T_4I^{125} unida al complejo, las concentraciones de T_4 pueden ser calculadas mediante el porcentaje inverso de la T_4

Tubo N°	Prueba	cpm	Media cpm	% B/Bo	µg T ₄ / 100ml
1	NSB	3'106	3'091		
2		3'076			
3	0 µg/100ml	30'850	30'558		
4		30'265			
5	3 µg/100ml	21'556	21'921	71'7	
6		22'285			
7	6 µg/100ml	16'806	16'524	54'1	
8		16'241			
9	12 µg/100ml	12'623	12'575	41'2	
10		12'527			
11	24 µg/100ml	8'960	8'814	28'8	
12		8'668			
13	A	16'071	16'161	52'9	7'2
14		16'250			
15	B	11'679	11'558	37'9	14'1
16		11'497			
17	C	10'065	10'332	33'8	17'6
18		10'599			
19	D	20'526	20'755	67'9	3'6
20		20'983			

Tabla 2.- Ejemplo de la hoja de protocolo de la curva estándar de la T₄ RIA.

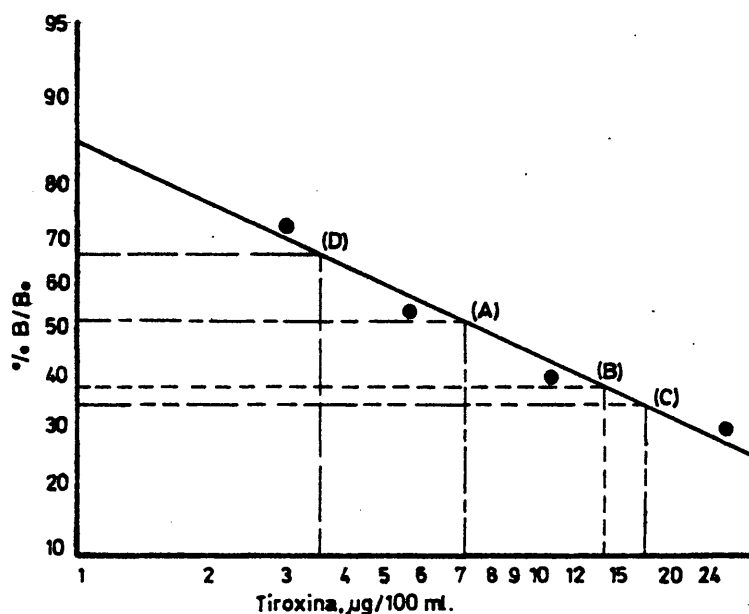


Fig. 8.- Ejemplo de la curva estándar para la T₄.

marcada unida.

Mediante la determinación de la radioactividad de cada uno de los tubos con concentraciones estándar de T_4 , se realizan curvas específicas, para cada grupo de pacientes, gracias a las cuales se podrán calcular las cantidades de T_4 --- existentes en el suero problema. Estas curvas - se realizan mediante la representación en el eje de abscisas de la concentración de tiroxina en - $\mu\text{gr}/100\text{ml}$ y en el de ordenadas el $\%B/B_0$ que corresponde a:

$$\frac{\text{promedio de los valores duplicados de cada tubo}}{\text{promedio de los valores duplicados del tubo } 0\mu\text{gr}/100\text{ml}} \times 100$$

De esta forma calculando el $\%B/B_0$ de cada tubo problema y llevando este valor a la curva estándar obtenida podremos saber la cantidad de - T_4 de cada tubo.

Para este método el coeficiente interensayo es de 5,34, el coeficiente intraensayo es de 1,86 y la sensibilidad del ensayo es de $0,35 \pm$ -- $0,07\mu\text{gr}/100\text{ml}$.

3) Determinación de la TSH plasmática

A) Reactivos utilizados:

- Reactivo I^{125} -anticuerpo. Radioactividad máxima de $1,8\mu\text{Ci}/\text{ml}$. Como medio de conservación se ha utilizado la Azida Sódica al 0,1%.
- Esferas recubiertas de anticuerpo TSH. Esferas

recubiertas de anti-TSH de suero de conejo.

-Estándar de TSH 0 μ UI/ml en suero de porcino. El conservante utilizado es la Azida Sódica al --- 0,1%.

-Tubos estandar de TSH con unas concentraciones de 1, 4, 5, 10, 25, 60 y 160 μ UI/ml en suero de porcino. Medio de conservación utilizado es -- tambien la azida sódica al 0,1%.

B) Materiales utilizados para la determinacion:

-Jeringuilla Cornwall o equivalente para suminis|tr 2ml.
| |

-Tubos de ensayo de plástico de 12x75mm.

-Refrigerador.

-Congelador.

-Fipeta calibrada o jeringa automática para sumi|nistrar 10 μ l.
| |

-Contador de escintilación de pozo.

-Agitador tipo "Vortex" o similar.

-Cronómetro.

-Toallas de papel absorbente.

-Agua destilada

-60 tubos RAB-Rack.

-60 esferas RAB-Loader.

-60 tubos RAB-Screen.

-Rotador clínico con movimiento circular de 3/4, capaz de efectuar 190-10rpm o equivalente.

-Papel para gráficos.

C) Descripción de la metodología utilizada:

-Dejar que todos los componentes del "Kit" alcancen la temperatura ambiente.

-Marcar los tubos de ensayo para las cuentas -- totales, las estandar y las pruebas desconocidas de la replicación deseada. De cada tipo se marcan tres tubos, de forma que de la NSB serán del 4-6, de los T del 1-3 y así sucesivamente con cada uno de los estandar de TSH a distintas concentraciones enumerados ya en la descripción de los reactivos realizada anteriormente.

-Agregar 100ul de los estándar o de las pruebas a los tubos de ensayo con las marcas correspondientes.

-Agregar 100ul del reactivo I^{125} -anticuerpo TSH a cada tubo y mezclar.

-Introducir una esfera recubierta en cada tubo, por medio de un RAB-Loader.

-Agitar a temperatura ambiente (20-30°C) a 190-10rpm durante dos horas.

-Agregar 2ml de agua destilada o desionizada a cada tubo utilizando una jeringuilla Cornwall o similar.

-Después invertir los tubos y dejarlos escurrir a través del RAB-Screen; secar con toallas ab--

sorbentes para evitar el exceso de líquido. Invertir rápidamente el portatubos con un movimiento descendente y decantar el líquido. Luego -- comprobar que las esferas se hayan separado del fondo de los tubos de ensayo y que estos se escurran en posición invertida. Agitar intensa y repetidamente los tubos invertidos con una fuerza descendente. Secar el cobador sobre el material absorbente hasta que estemos seguros que se ha eliminado el exceso de agua.

-Repetir despues los dos últimos pasos.

-Para finalizar realizar el contaje de cada tubo en un contador Gamma y anotar las cuentas netas por minuto(cpm).

D) Explicación de la base química del proceso:

Este método fué publicado originalmente por Miles y Hall en 1968, como el método de los dos sitios, y desde entonces ha sido utilizado para medir gran cantidad de sustancias antigénicas.

El I^{125} -anticuerpo que está unido a la esfera, es directamente proporcional a la concentración de TSH y la TSH unida a la esfera es directamente proporcional a la TSH en la prueba. La TSH y el I^{125} -anticuerpo se separan del material al que se han unido lavando las esferas y decantando todo el líquido que contienen los tubos.

Promedio Tubo N°	Prueba	\bar{X}	Valores $\mu\text{UI/ml}$		
			Logit a conc.	cpm frente a conc.	cpm frente a conc.
1-3	TCT	141659			
4-6	Estándar 0 (NSB)	676			
7-9	Estándar 1'5	1079			
10-12	Estándar 4'0	1955			
13-15	Estándar 10'0	4172			
16-18	Estándar 25'0	9807			
19-21	Estándar 60'0	17377			
22-24	Estándar 160'0 (Bo)	34592			
25-27	Panel A	2894	6'5	6'2	6'2
28-30	Panel B	5874	14'3	14'2	14'5
31-33	Panel C	10298	27'6	27'5	27'5
34-36	Panel D	1433	2'56	2'2	2'2

Tabla 3.- Ejemplo de la hoja de protocolo de la curva estándar de TSH RIA. (TCT= tubo contador total)

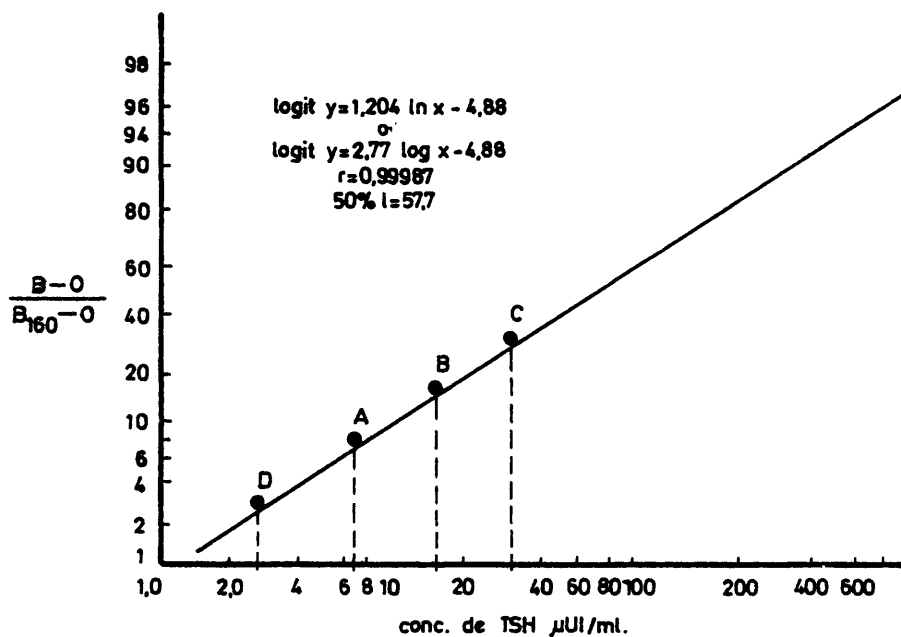
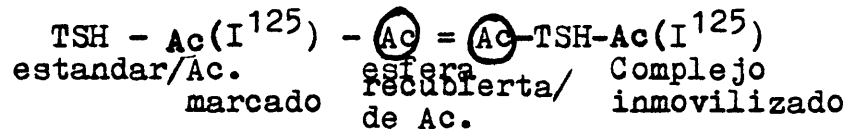


Fig. 9.- Gráfico log-Logit.

Después de decantar y secar, la radioactividad de la esfera se mide en un contador Gamma de -- pozo. La concentración de TSH en el suero se de termina mediante la comparación con un conjunto de estándar que contienen cantidades de TSH no radiactivas conocidas.



En este sistema la TSH soluble está inmovilizada por la reacción con el anticuerpo de fase sólida y después con el anticuerpo marcado radiactivamente, para formar el complejo inmovilizado(I^{125}). Tanto este último como el $\text{Ac}(\text{I}^{125})$ se unen a la TSH de la prueba o estándar, para formar un "sandwich". Todos los materiales no unidos se eliminan por lavado y luego, por comparación con el estándar se realizan las determinaciones de la TSH del suero problema, como hemos referido anteriormente.

En este método el coeficiente interensayo es de 6,3, el coeficiente intraensayo es de 2,5 y la sensibilidad del ensayo es de $2,98 \pm 0,4 \mu\text{UI/ml}$

IV.- MÉTODOS ESTADÍSTICOS

La evaluación estadística de los datos obtenidos en nuestra experiencia ha consistido fundamentalmente en los siguientes apartados:

- 1) Valoración de los parámetros fundamentales (\bar{X} , DE y -DT) de las series estudiadas, tanto globalmente como en relación con diversas variables (grado de descompensación, edad de los pacientes e incidencia de enfermedad intercurrente). Esta evaluación se ha realizado utilizando una calculadora CASIO fx-510.
- 2) Valoración de las posibles diferencias estadísticas entre las cifras medias encontradas en cada serie. - Para ello se ha utilizado el "test de Student" aplicando la correspondiente fórmula:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2 \text{ (en valor absoluto)}}{\sqrt{(1/n_1 + 1/n_2) \frac{DT_1^2(n_1-1) + DT_2^2(n_2-1)}{n_1 + n_2 - 2}}}$$

donde:

t = "t" de Student

n_1 = tamaño de la muestra 1

n_2 = tamaño de la muestra 2

\bar{X}_1 = media de los valores de la muestra 1

\bar{X}_2 = media de los valores de la muestra 2

DT_1 = desviación típica de la muestra 1

DT_2 = desviación típica de la muestra 2

La evaluación del coeficiente "t" se ha hecho utilizando las tablas Geigy para determinar el valor correspondiente de "p", considerando que las diferencias son significativas cuando este sea inferior a 0,05.

- 3) Finalmente se ha hecho un estudio de las correlacio-

nes entre los valores individuales de cada hormona (T_3 , T_4 y TSH) y las correspondientes a la glucemia y edad, tanto en fase de descompensación como una vez -- instaurado el tratamiento. En dicho estudio se han -- calculado de una parte los parámetros correspondien-- tes a las líneas de regresión cuya ecuación corresponde a la fórmula:

$$y=b + mx$$

y por otro lado el cóeficiente "r" de correlación. -- Estos cálculos se han realizado mediante un programador TEXAS INSTR - 59.

CAPITULO 4^o

RESULTADOS.

Los valores hormonales encontrados en la serie total de 42 pacientes diabéticos, los cuales juntamente con los niveles correspondientes de glucemia se recogen en la tabla 4 y 5 y fig.10 (fases de descompensación y de tratamiento) serán evaluadas tal como indicamos en páginas previas según sus diferencias con los niveles correspondientes de la población normal, y por otro lado prestando atención a las posibles variaciones en relación con la edad, concomitancia o no de enfermedad intercurrente y grado de descompensación metabólica traducido por los niveles de glucemia. Siguiendo este esquema nos fijamos a continuación en las cifras - de cada una de las hormonas estudiadas.

VALORES DE T_3 EN LOS PACIENTES DIABETICOS

Tabla 4.- Relación de los valores de edad, sexo, glucemia, T_3 , T_4 , T_3/T_4 y TSH de los 42 diabéticos estudiados en el presente estudio durante la fase de descompensación.

Nombre	Edad (años)	Sexo	Glucemia (mgrs%)	T_3 (ngrs%)	T_4 (ngrs%)	T_3/T_4	TSH (ngrs/ml)
M.F.M.	74	H.	325	43	6,5	6,61	0,66
C.R.M.	87	H.	290	50	5	10	0,68
D.M.M.	70	H.	318	50	3,6	13,88	0,7
M.R.M.	85	H.	354	35	9	3,88	0,42
J.F.V.	57	V.	484	Indet.	8,3	0	1,33
B.L.A.	94	V.	349	22	7,9	2,78	0,5
C.J.G.	63	H.	283	112	6,7	16,71	1,09
M.B.T.	59	H.	285	46	9,4	4,89	0,53
L.A.M.	46	V.	235	59	9,7	6,08	1,16
J.G.B.	53	H.	300	127	8,8	14,43	0,53
M.M.R.	57	H.	309	138	10,5	13,14	0,64
N.S.G.	47	H.	250	127	7,5	16,93	0,76
M.E.E.	44	H.	250	139	8,2	16,95	0,95
J.M.M.	24	V.	360	56	7	8	1,8
V.R.A.	66	H.	265	106	6,1	17,37	0,5
T.E.D.	67	H.	305	90	10	9	1,03
J.G.G.	59	H.	200	139	12,1	11,48	0,75
L.C.O.	55	H.	240	80	8	10	1,03
V.C.M.	65	H.	305	108	6,9	15,65	1,33
F.G.G.	62	V.	220	123	9,4	13,08	0,79
P.C.C.	79	H.	339	136	10,6	12,83	0,59
C.G.R.	45	H.	290	27	8	3,37	0,67

J.P.O.	71	V.	251	35	5,8	6,03	0,85
W.P.P.	63	H.	365	59	11,4	5,17	1,23
A.L.G.	39	V.	350	52	10,9	4,77	0,25
V.B.D.	74	H.	239	36	6,4	5,62	1,2
J.M.G.	40	V.	323	129	12,9	10	0,91
C.G.A.	72	H.	186	57	7,4	7,7	1,03
S.C.G.	59	H.	362	80	8	10	1,3
L.A.S.	79	H.	300	64	9,1	7,03	0,84
R.P.A.	27	V.	300	136	11	12,36	0,7
E.A.A.	20	V.	300	96	8	12	0,6
P.C.R.	65	H.	180	162	7	23,14	1
J.S.LL.	65	H.	237	152	11	13,81	0,85
A.E.M.	76	H.	363	30	4,6	6,52	0,29
J.A.A.	41	V.	328	30	4,5	6,66	0,29
P.M.E.	67	V.	210	88	6,2	14,19	0,4
P.R.R.	59	H.	220	53	9	5,88	0,7
B.M.M.	21	H.	451	48	10	4,8	1,4
N.M.H.	62	V.	210	63	9	7	0,41
M.C.M.	65	H.	271	114	11	10,36	0,6
T.R.R.	31	V.	300	97	6,5	14,92	0,5

Tabla 5.- Relación de los valores de edad, sexo, glucemia, T_3 , T_4 , T_3/T_4 y TSH de los 41 diabéticos estudiados en el presente trabajo durante el periodo de tratamiento.

Nombre	Edad (años)	Sexo	Glucemia (mgrs%)	T_3 (ngrs%)	T_4 (ugrs%)	T_3/T_4	TSH (ngrs%)
M.F.M.	74	H.	97	75	9	8,33	Indet.
C.R.M.	87	H.	165	83	8,2	10,12	Indet.
D.M.M.	70	H.	160	63	9	7	0,91
J.F.V.	57	V.	150	73	6,4	11,4	0,87
B.L.A.	94	V.	180	90	10	9	0,4
C.J.G.	63	H.	229	90	5,8	15,51	1,76
M.B.T.	59	H.	124	116	8,9	13,03	0,89
L.A.M.	46	V.	160	110	11	10	0,9
M.M.R.	57	H.	176	96	8	12	1,2
N.S.G.	47	H.	158	128	7,9	16,20	0,68
M.E.E.	44	H.	170	50	9	16,66	0,6
J.M.M.	24	V.	169	122	6,1	20	0,74
V.R.A.	66	H.	140	130	7	18,57	0,45
T,E.D.	67	H.	144	53	8,1	6,54	0,1
J.G.G.	59	H.	130	85	6,5	13,07	1,27
L.C.O.	55	H.	136	55	6,1	9,01	0,98
V.C.M.	65	V.	180	140	7,5	18,66	0,8
F.G.G.	62	V.	148	40	11,3	3,53	1,03
P.C.C.	79	H.	180	78	8,6	9,06	Indet.
C.G.R.	45	H.	150	119	7,8	15,16	1
J.P.O.	71	V.	150	130	6	21,66	1
W.P.P.	63	H.	150	120	11	10,9	1,2

A.L.G.	39	V.	182	130	11,4	11,4	0,35
V.B.D.	74	H.	160	59	5	11,8	0,64
J.M.G.	40	V.	180	120	11	10,9	1
C.G.A.	72	H.	130	143	10,7	13,36	0,19
S.C.G.	59	H.	214	96	8,3	11,56	1,1
L.A.S.	79	H.	150	73	6,6	11,06	1,11
R.P.A.	27	V.	140	160	10	16	0,5
E.A.A.	20	V.	70	95	5,1	18,62	0,87
P.C.R.	65	H.	150	180	8	22,5	0,7
J.S.LL.	65	H.	165	170	10	17	0,7
A.E.M.	76	H.	170	101	12	8,41	0,66
J.A.A.	41	V.	180	130	7	18,57	0,1
P.M.E.	67	V.	85	140	8	17,5	0,28
P.R.R.	59	H.	120	115	10	11,5	0,4
B.M.M.	21	H.	180	110	9	12,22	0,8
N.M.H.	62	V.	85	90	6,6	13,63	0,47
M.C.M.	65	H.	140	103	7,8	13,2	0,53
T.R.R.	31	V.	180	138	9	15,33	1,02
J.G.B.	53	H.	180	129	10	12,4	0,86

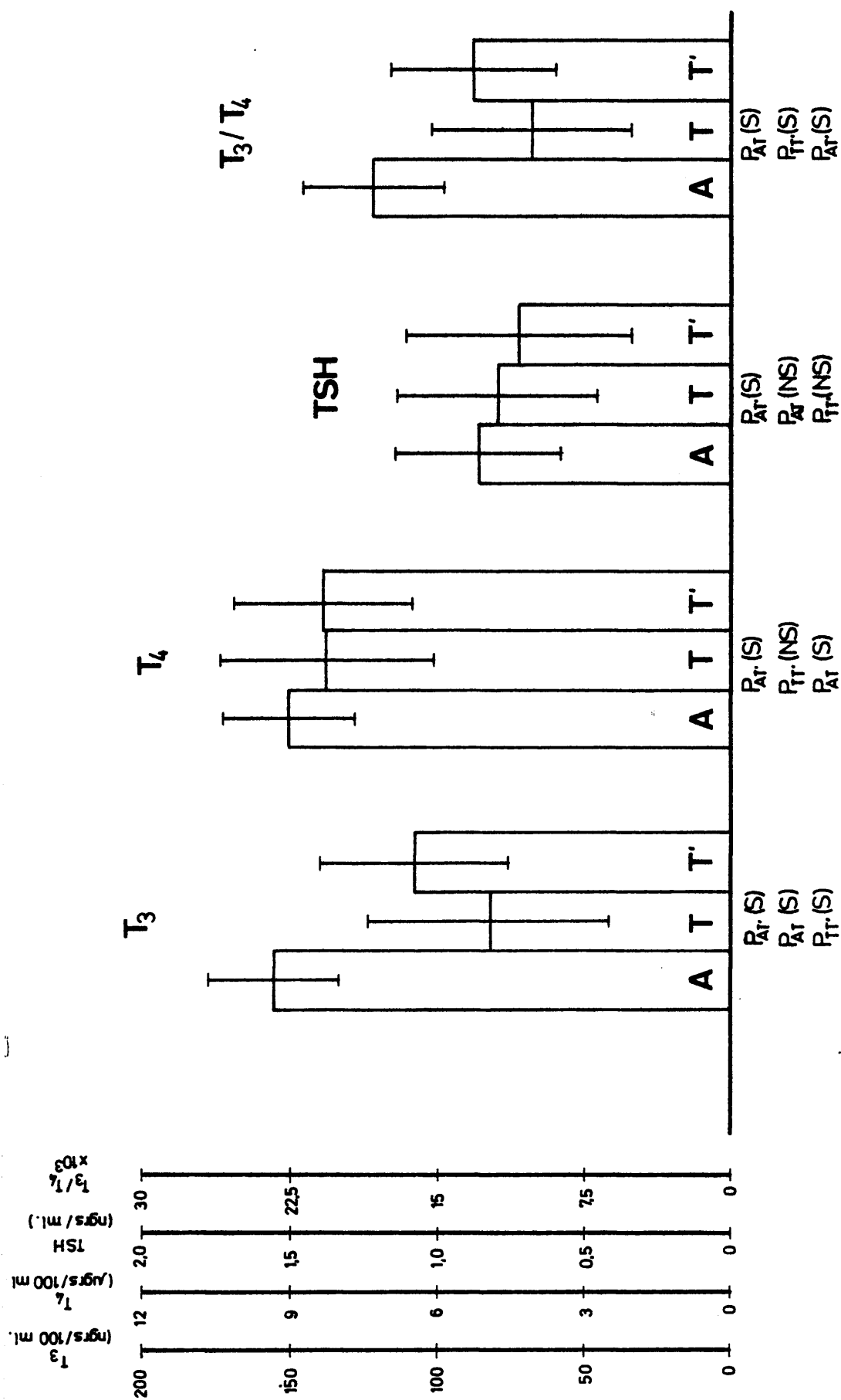


Fig. 10.- Representación de los valores medios de T₃, T₄, TSH, y T₃/T₄ de los sujetos normales(A), diabéticos descompensados(T) y diabéticos en fase de tratamiento(T').

Como se recoge en la fig. 11 y en las tablas 4 y 5 , las cifras medias de T_3 del grupo total de diabéticos sin y con tratamiento insulínico fueron respectivamente $82'02 \pm 42'84$ y $108 \pm 32'84$ ngrs/100ml siendo ambos valores estadísticamente inferiores a las cifras medias de la población normal ($156'13 \pm 22'66$ ngrs/100ml .- $p < 0'0005$). Por otra parte también fué significativa la diferencia entre aquellos dos primeros valores ($p < 0'025$) (fig. 11).

Al considerar en la fase de descompensación la coexistencia de la diabetes con enfermedad intercurrente se observó que el nivel medio en el subgrupo de pacientes con enfermedad asociada era significativamente menor que el correspondiente a los pacientes que no presentaban otro proceso aparte del cuadro diabético ($p < 0'05$). Desde luego ambos niveles medios eran inferiores al de la población normal ($p < 0'0005$) (fig. 12). Cuando se analizan estos mismos datos en los pacientes sin y con enfermedad intercurrente, pero ya instaurado el tto. insulínico, se observó la desaparición de las diferencias anteriormente encontradas de sus valores medios, siendo ambos aún más bajos que el nivel medio normal (fig. 13). Como veremos en la discusión estos datos pueden indicar un posible influjo de la enfermedad asociada sobre el nivel plasmático de T_3 .

Por lo que se refiere a una posible influencia de la edad sobre los valores de T_3 , teniendo en cuenta que en la

T_3	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	80	156,13	22,66	22,54	$P_{AT} < 0,0005$ (S)
T	43	82,02	42,84	42,34	$P_{TT'} < 0,025$ (S)
T'	41	108,00	32,84	32,44	$P_{AT} \text{ — } (S)$

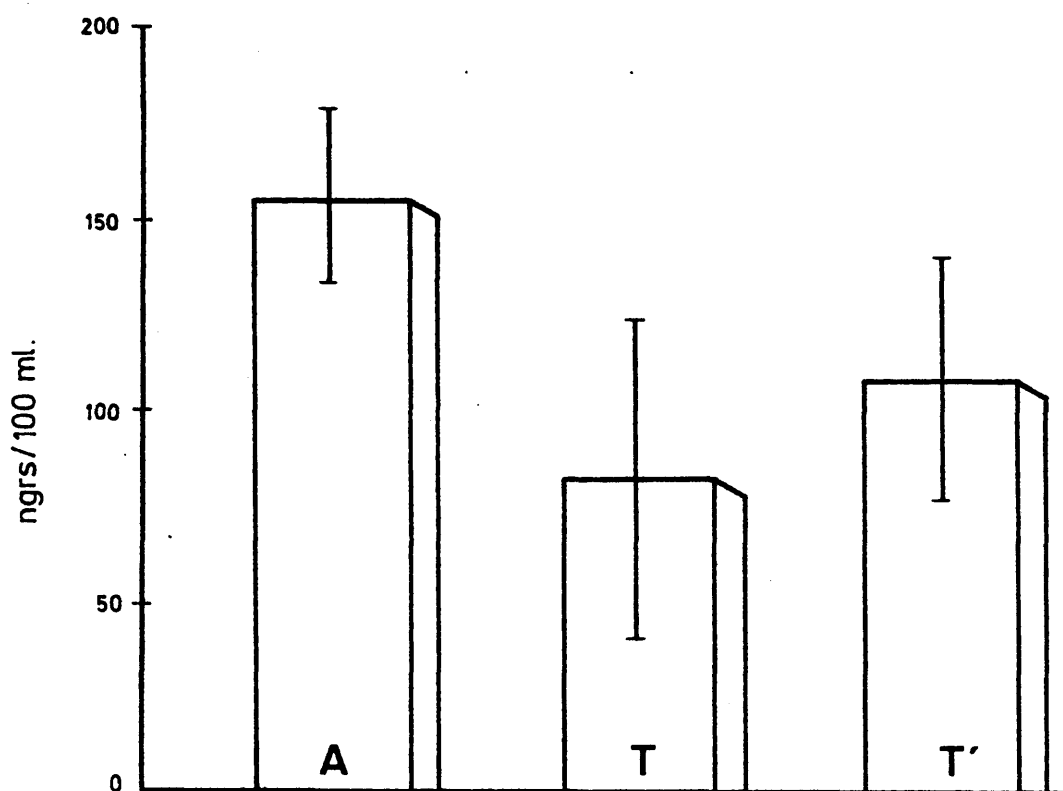


Fig 11.- Comparación del valor medio de T_3 en los sujetos normales(A), con el de los diabéticos descompensados(T) y en fase de tratamiento adecuado(T').

T_3	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	80	156,13	22,66	22,54	$P_{AB} < 0,0005$
B	18	94,77	44,42	43,17	$P_{BC} < 0,05$
C	25	72,84	40,06	39,25	$P_{AC} < 0,0005$

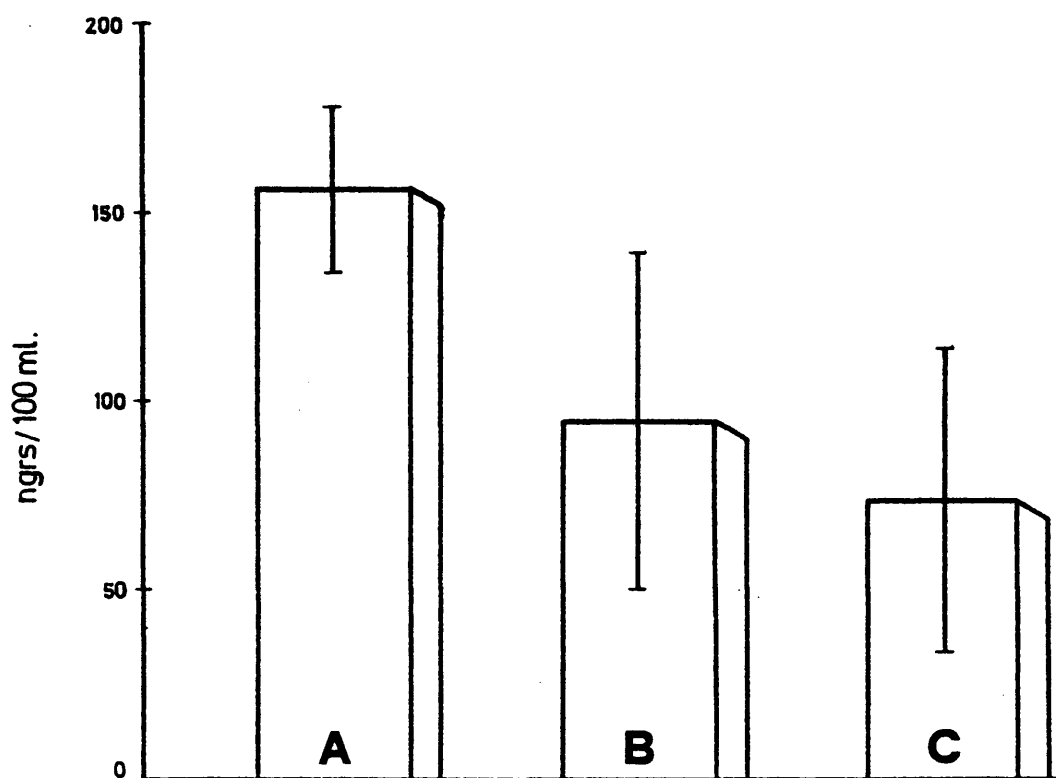


Fig.-12.- Comparación del valor medio de T_3 en los sujetos normales(A) con el de los diabéticos descompensados ---- sin(B) y con(C) enfermedad intercurrente asociada.

T₃	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	80	156,13	22,66	22,54	$P_{AB} < 0,0005$ (S)
B'	18	113,61	34,00	33,04	$P_{BC} > 0,15$ (NS)
C'	23	103,39	31,80	31,10	$P_{AC} < 0,0005$ (S)

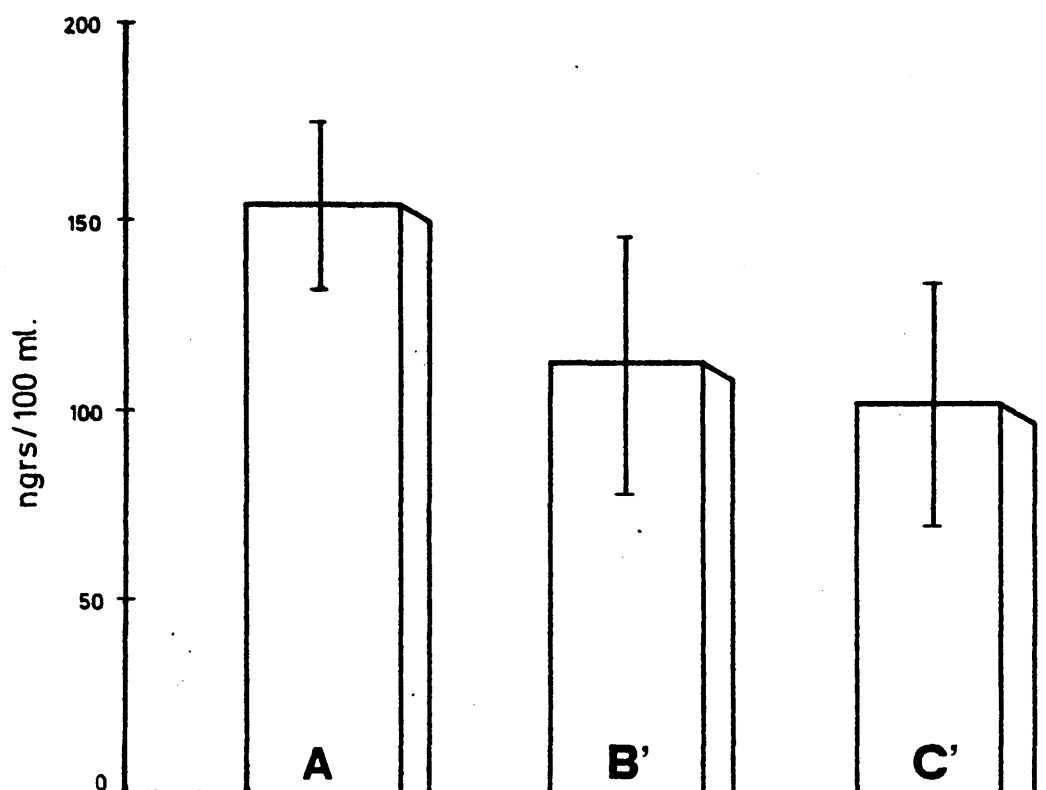


Fig 13.- Comparación del nivel medio de T₃ de los sujetos normales(A) con el de los diabéticos en fase de tratamiento sin(B') y con (C') enfermedad intercurrente asociada.

población normal en las edades superiores a 50-60 años puede encontrarse cierta disminución de dicha hormona, observamos que los niveles medios de T_3 en nuestros diabéticos entre 20-50 años de edad y superiores a 50 años de edad no presentaban diferencias significativas entre sí. Por supuesto que ambos niveles eran inferiores a los de la población normal de edades similares(fig. 14). En el estudio de correlación entre las edades y los valores correspondientes de T_3 de la serie total se vió que el coeficiente de correlación era de signo negativo, lo mismo que sucede en la población normal pero sin presentar la significación estadística observada en esta última población(fig. 15).

Por lo que se refiere al grado de descompensación de la diabetes traducido por los niveles de glucemia, se ha podido observar que el valor medio de T_3 en el subgrupo de enfermos con glucemia superior a 250mgrs/100ml era estadísticamente inferior al de los pacientes con glucemia entre 150-250mgrs/100ml durante la fase de descompensación(fig. 16). Esta diferencia desaparece cuando a estos dos subgrupos se les somete a tratamiento adecuado(fig. 17), aún cuando los valores de T_3 continúan siendo inferiores a los de los sujetos control. En consecuencia con estos hechos, y al considerar la correlación entre niveles de glucemia y sus respectivas cifras de T_3 en la fase de descompensación y de tratamiento, se comprobó la existencia de correlación inversa significativa($p < 0.05$) en los enfermos descompensados,

T_3	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A A'	57 23	164,10 138,08	18,04 22,69	17,88 22,19	$P_{AB} < 0,0005$ (S)
B	11	88,09	40,46	38,58	$P_{BC} > 0,25$ (NS)
C	32	79,93	44,06	43,36	$P_{AC} < 0,0005$ (S)

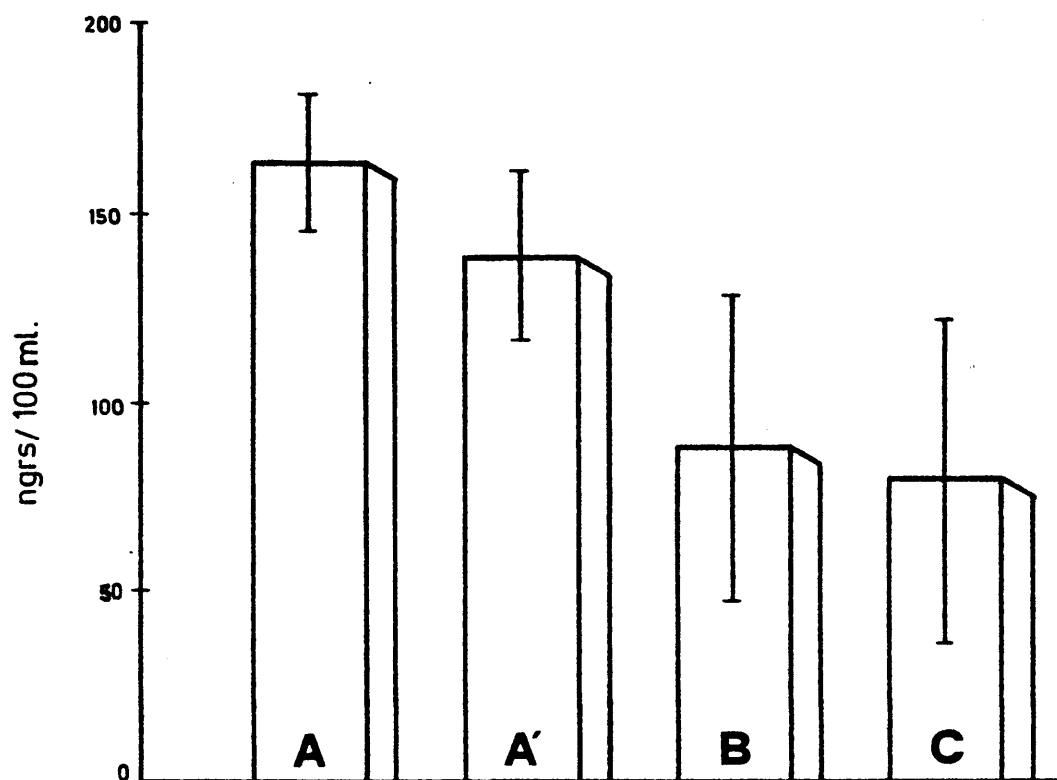


Fig 14.- Comparación del valor medio de T_3 en los sujetos normales con edades entre 20 y 50 años(A) y el de mayores de 50 años(A') con el de diabéticos descompensados con edades entre 20 y 50 años(B) y mayores de 50 años(C).

VALORES DE CORRELACION

T_3	Nº	b	m	r	P
A	42	112,09	-0,4639	-0,1874	P > 0,10 (NS)
B	40	144,09	-0,6031	-0,3360	P < 0,05 (S)

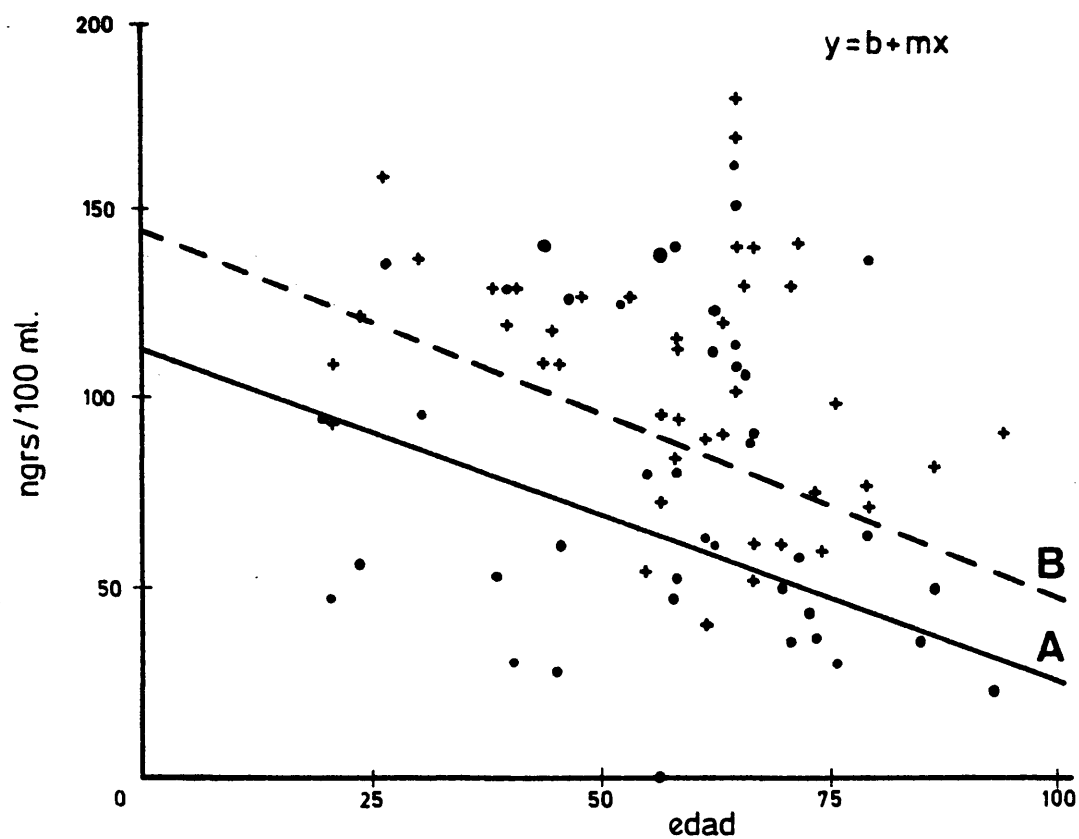


Fig 15.- Recta que relaciona las cifras de T_3 plasmática de los pacientes diabéticos con la edad de estos mismos sujetos tanto descompensados(A,•) como durante la fase de tratamiento(B,+).

T_3	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	80	156,13	22,66	22,54	$P_{AB} < 0,0005$ (S)
B	14	93,78	44,961	43,326	$P_{BC} < 0,05$ (S)
C	29	76,344	41,385	40,665	$P_{AC} < 0,0005$ (S)

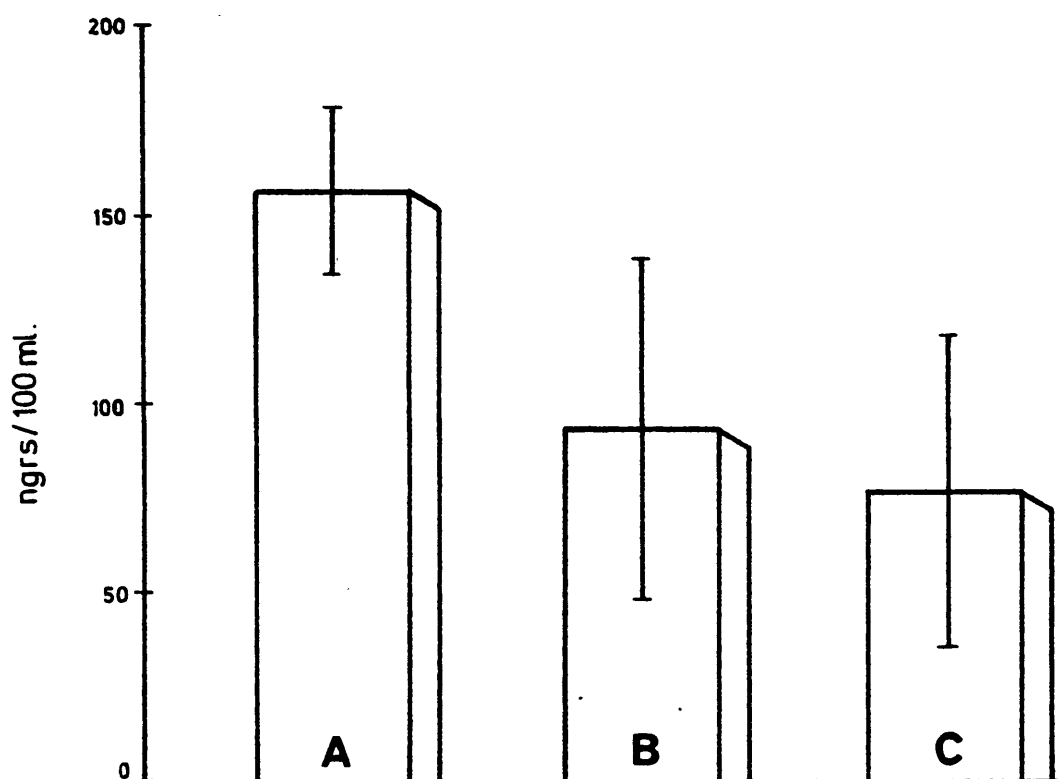


Fig 16.- Comparación del valor medio de T_3 de los sujetos normales con el de los diabéticos descompensados con cifras de glucemia entre 150-250mgrs/100ml(B) y mayores de 250mgrs/100ml(C).

T_3	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	80	156.13	22.66	22.59	$P_{AB} < 0,0005$ (S)
B'	14	99.58	43.78	41.91	$P_{B'C} > 0,45$ (NS)
C'	28	105.82	26.41	25.93	$P_{AC} < 0,0005$ (S)

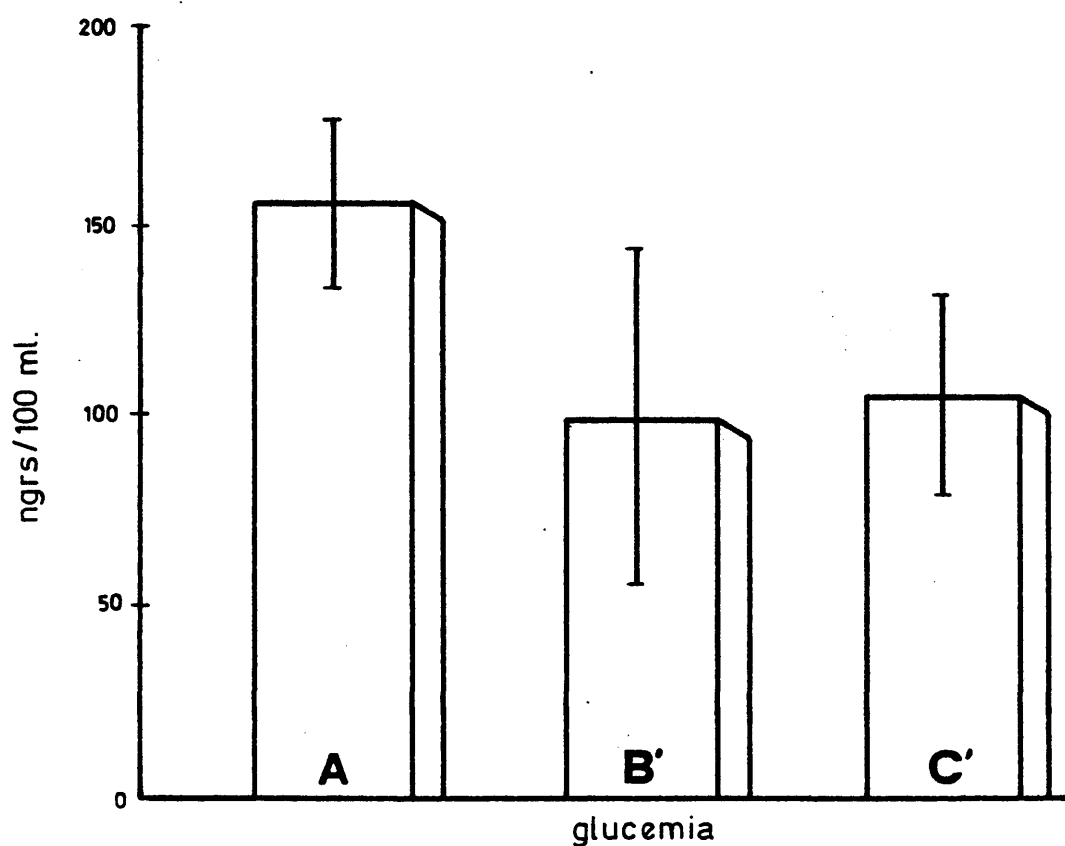


Fig. 17.- Comparación del valor medio de T_3 de los sujetos normales(A) con el de los diabéticos en fase de tratamiento con cifras de glucemia entre 150-250mgrs/100ml(B') y superiores a 250mgrs/100ml al ingreso(C').

VALORES DE CORRELACION

T_3	Nº	b	m	r	P
A	43	154,19	-0,2452	-0,3688	P < 0,05 (S)
B	41	113,46	-0,0267	-0,0270	P > 0,10 (NS)

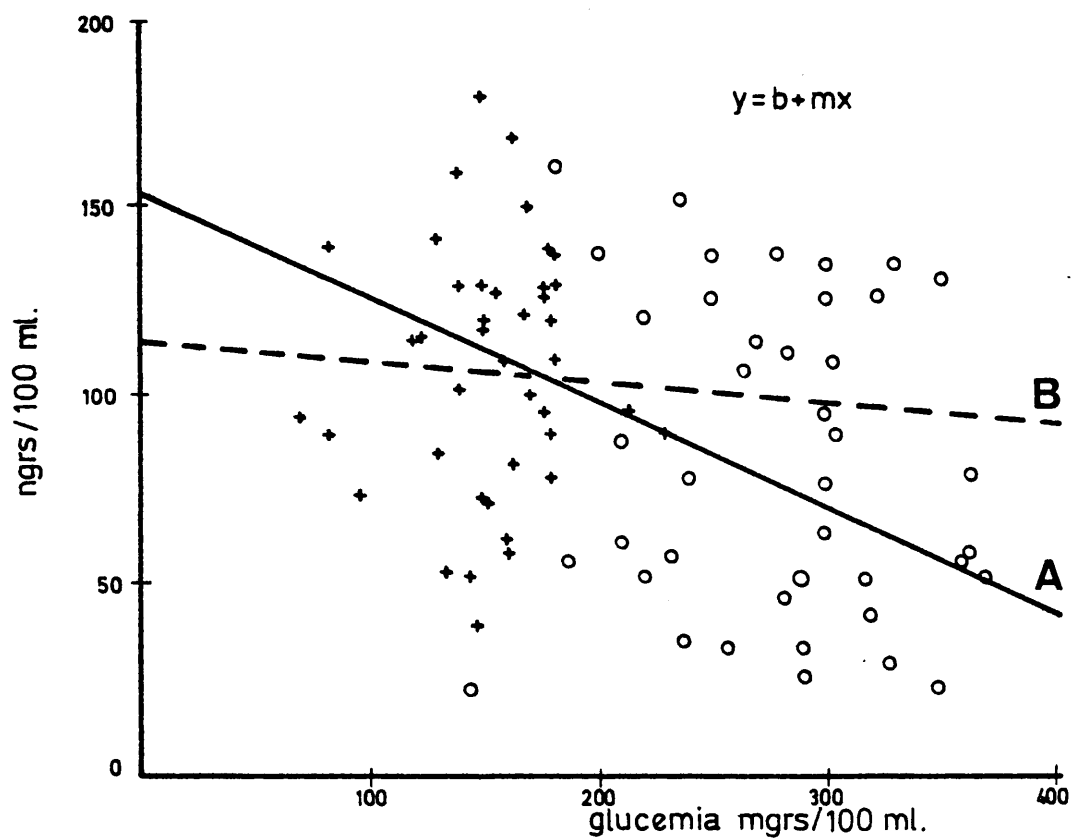


Fig 18.- Rectas que relacionan el valor medio de T_3 con las cifras de glucemia en los diabéticos descompensados (A,°) y en fase de tratamiento(B,+).

mientras que se perdía la significación después del tratamiento(fig. 18).

VALORES DE T_4 EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS

Como muestra la fig. 19 y las tablas 4 y 5 los valores medios de T_4 del grupo total de diabéticos sin y con tratamiento insulínico fueron respectivamente $8'25 \pm 2'167$ y $8'4 \pm 1'849$ $\mu\text{grs}/100\text{ml}$, correspondiendo ambos a cifras estadísticamente inferiores respecto a las de la población normal ($9'039 \pm 1'317$ $\mu\text{grs}/100\text{ml}$.- $p < 0'01$).

Observando los valores de la fase de descompensación dependiendo de la existencia o no de enfermedad intercurrente en estos enfermos, se vio que en el grupo de pacientes sin enfermedad asociada no existía diferencia significativa -- respecto al de los pacientes que presentaban enfermedad intercurrente.(fig. 20). De todas formas ambos grupos de diabéticos presentaban valores medios inferiores respecto a los de la población normal($p < 0'01$). Cuando se estudian estos mismos datos en los enfermos sin y con enfermedad intercurrente, pero ya en fase de tratamiento insulínico, -- tampoco había diferencia significativa entre ambos subgrupos(fig. 21). Se puede descartar pues que la existencia de enfermedad intercurrente sea un factor prioritario causal del trastorno de la T_4 .

Respecto a la posible importancia de la edad como factor

T_4	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	80	9,039	1,317	1,298	$P_{AT} < 0,01$ (S)
T	43	8,25	2,167	2,142	$P_{TT} > 0,35$ (NS)
T'	41	8,40	1,849	1,826	$P_{AT} \text{ — } (S)$

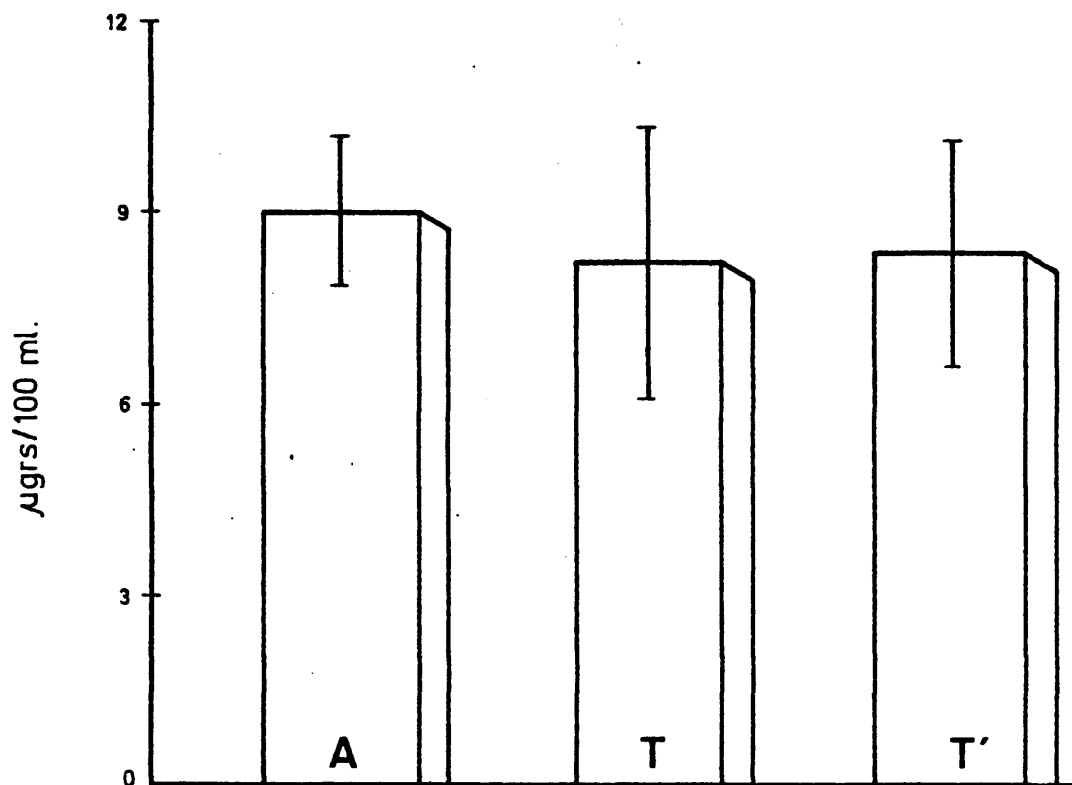


Fig 19.- Comparación del valor medio de T_4 de los sujetos normales(A) con el de los diabéticos descompensados(T) y el de estos enfermos durante la fase de tratamiento(T').

T_4	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	80	9,039	1,317	1,298	$P_{AB} < 0,01$ (S)
B	18	8,23	1,934	1,880	$P_{BC} > 0,475$ (NS)
C	25	8,27	2,36	2,31	$P_{AC} < 0,025$ (S)

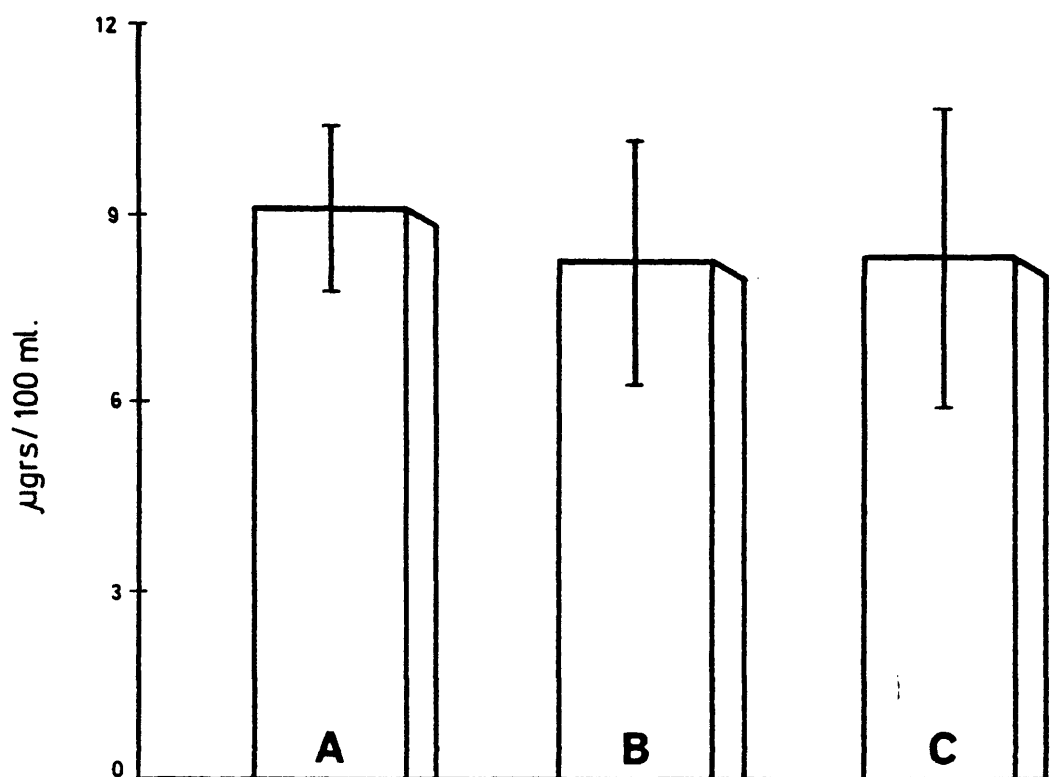


Fig 20.- Comparación del valor medio de T_4 de los sujetos normales(A) con el de los diabéticos descompensados ---- sin(B) y con (C) enfermedad intercurrente asociada.

T_4	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	80	9,039	1,317	1,298	$P_{AB'} > 0,10$ (NS)
B'	18	8,633	2,002	1,945	$P_{BC'} > 0,20$ (NS)
C'	23	8,23	1,745	1,706	$P_{AC'} < 0,01$ (S)

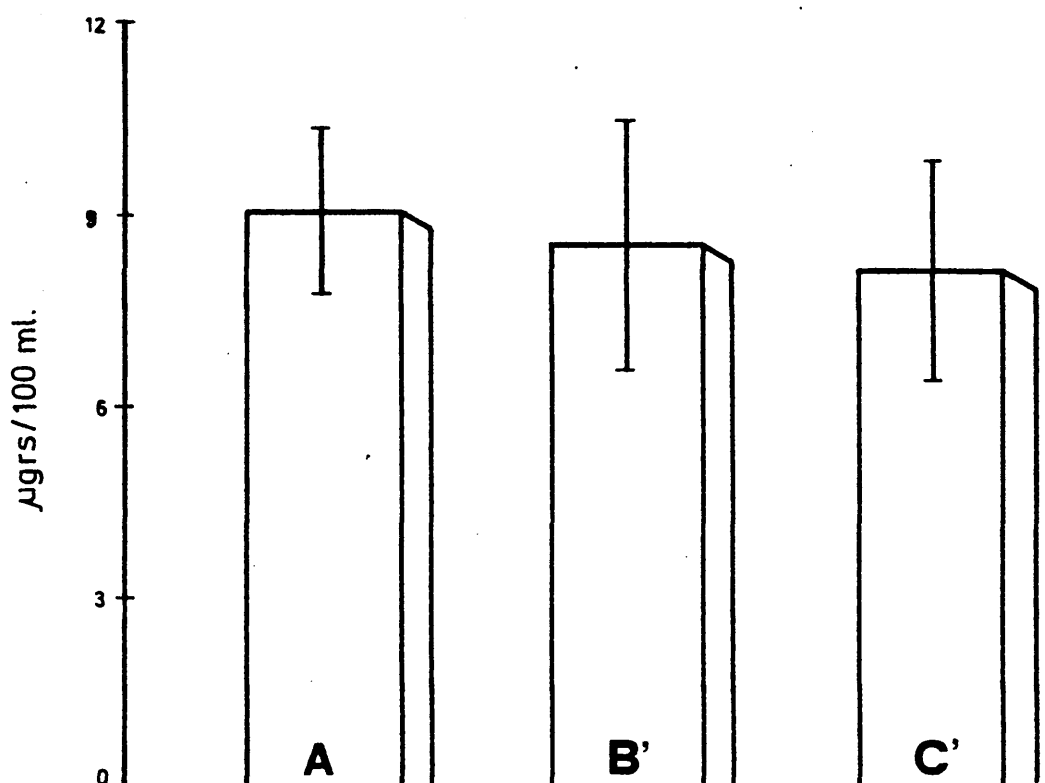


Fig 21.- Comparación del valor medio de T_4 de los sujetos normales(A) con el de los diabéticos en fase de tratamiento sin(B') y con (C') enfermedad intercurrente -- asociada.

causal de las alteraciones de la T_4 , observamos que la comparación entre diabéticos con edades entre 20-50 años de edad y mayores de 50 años no revelaba diferencia significativa entre sí, lo que indicaría que el factor edad tampoco influye en los cambios de T_4 (fig. 22). En el estudio de correlación podemos ver que tanto en fase de descompensación como durante el periodo de tratamiento la correlación es inversa pero en ninguno de los dos grupos se alcanzó la significación estadística (fig. 23).

En cuanto al grado de descompensación de la diabetes representado por las cifras de glucemia, hemos podido observar que el valor medio de T_4 en el subgrupo de pacientes con glucemias superiores a 250mgrs/100ml no difería estadísticamente de los diabéticos con glucemia entre 150-250 mgrs/100ml durante la fase de descompensación, lo que se mantiene, como es lógico, durante el periodo de tratamiento de estos dos mismos grupos (fig. 24 y 25). Congruentemente con estos resultados, al establecer la correlación entre cifras de glucemia y de T_4 durante las fases de descompensación y de tratamiento, se comprobó la existencia de un coeficiente de correlación negativo y no significativo en los enfermos descompensados mientras que se hace positivo, aunque continúa careciendo de significación estadística en los pacientes en tratamiento.

VALORES DE TSH EN LOS PACIENTES DIABETICOS

Como en el caso de las hormonas tiroideas en la tabla -

T_4	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	57	8,94	1,291	1,280	$P_{AB} > 0,30$ (NS)
A'	23	9,239	1,348	1,319	
B	11	8,745	2,408	2,295	$P_{CB} > 0,15$ (NS)
C	32	8,090	2,093	2,060	$P_{AC} < 0,0125$ (S)

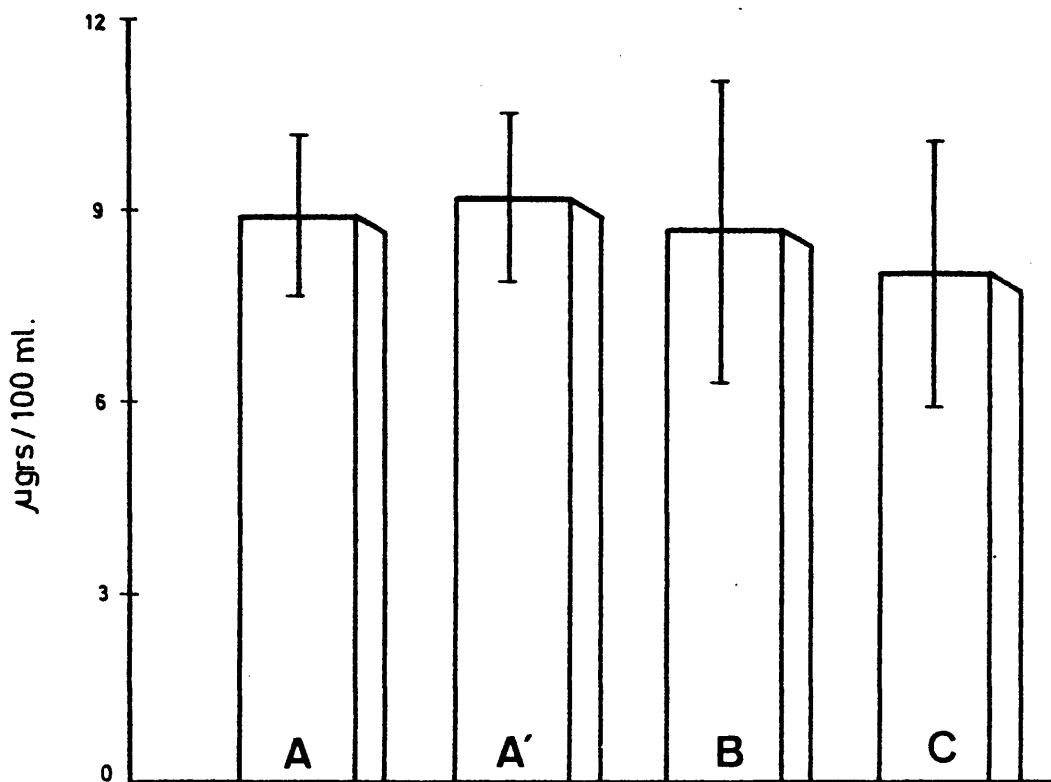


Fig 22.- Comparación del nivel medio de T_4 entre los sujetos normales con edades entre 20-50 años(A) y mayores de 50 años(A') y los diabéticos descompensados con edades entre 20-50años(B) y mayores de 50 años(C).

VALORES DE CORRELACION

T_4	Nº	b	m	r	P
A	41	9,006	-0,023	-0,187	$P > 0.1$ (NS)
B	38	8,873	-0,0069	-0,0593	$P > 0.1$ (NS)

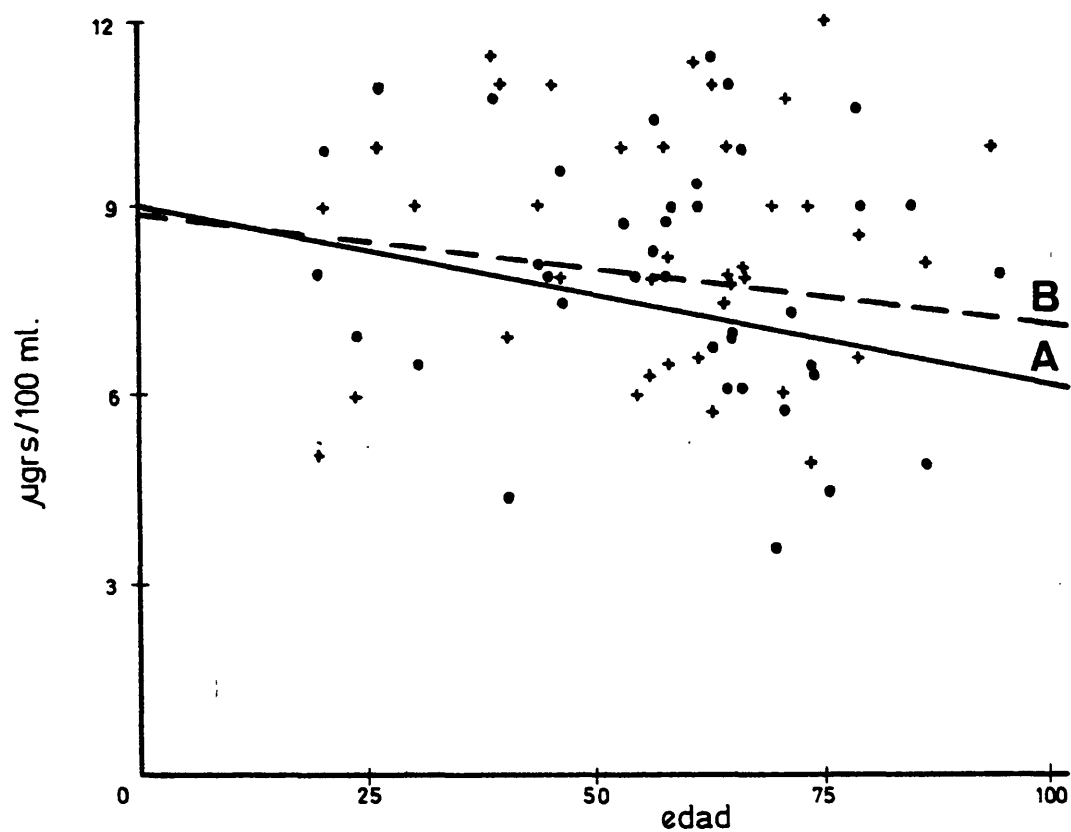


Fig 23.- Rectas que relacionan los valores de T_4 plasmáticos con la edad de los diabéticos descompensados(A,•) y en fase de tratamiento(B,+).

T_4	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	80	9,039	1,37	1,298	$P_{AB} < 0,05$ (S)
B	14	8,335	1,826	1,76	$P_{BC} > 0,4$ (NS)
C	29	8,22	2,344	2,303	$P_{AC} < 0,01$ (S)

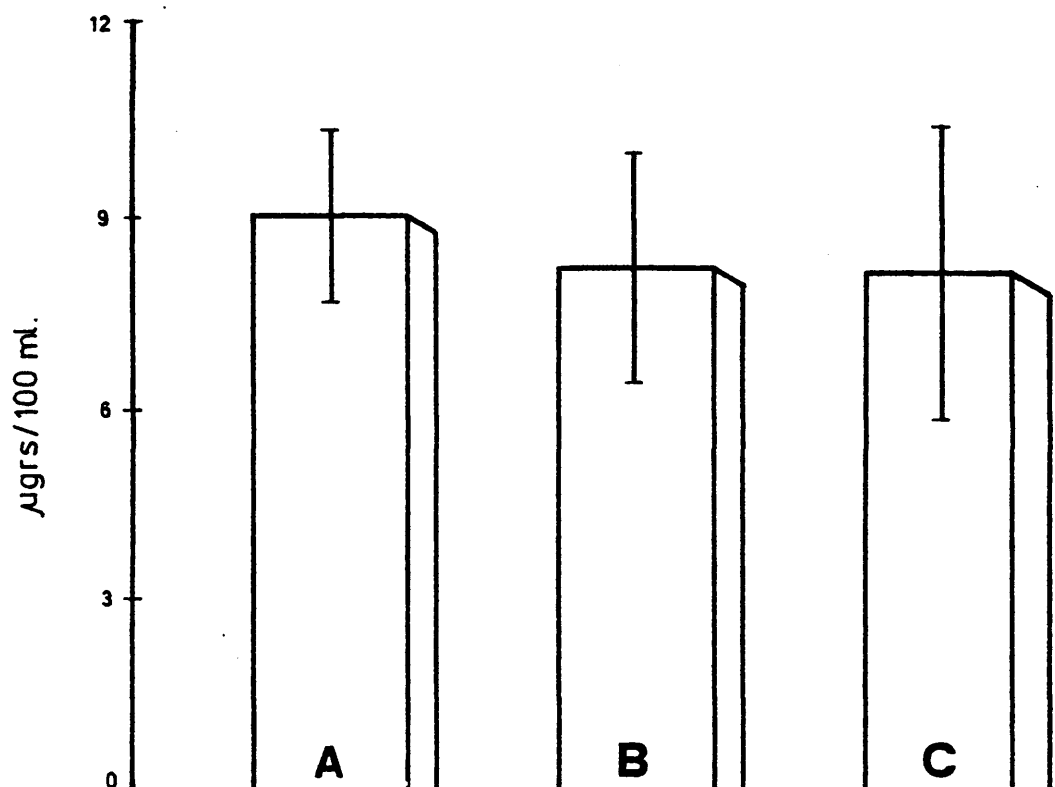


Fig 24.- Comparación del valor medio de T_4 de los sujetos normales(A) con el de los diabéticos descompensados con cifras de glucemia entre 150-250mgrs/100ml(B) y superiores a 250mgrs/100ml(C).

T_4	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	80	9,059	1,317	1,298	$P_{AB} > 0,05$ (NS)
B'	13	8,46	2,044	1,96	$P_{B'C} > 0,49$ (NS)
C'	28	8,40	1,82	1,78	$P_{AC} < 0,025$ (S)

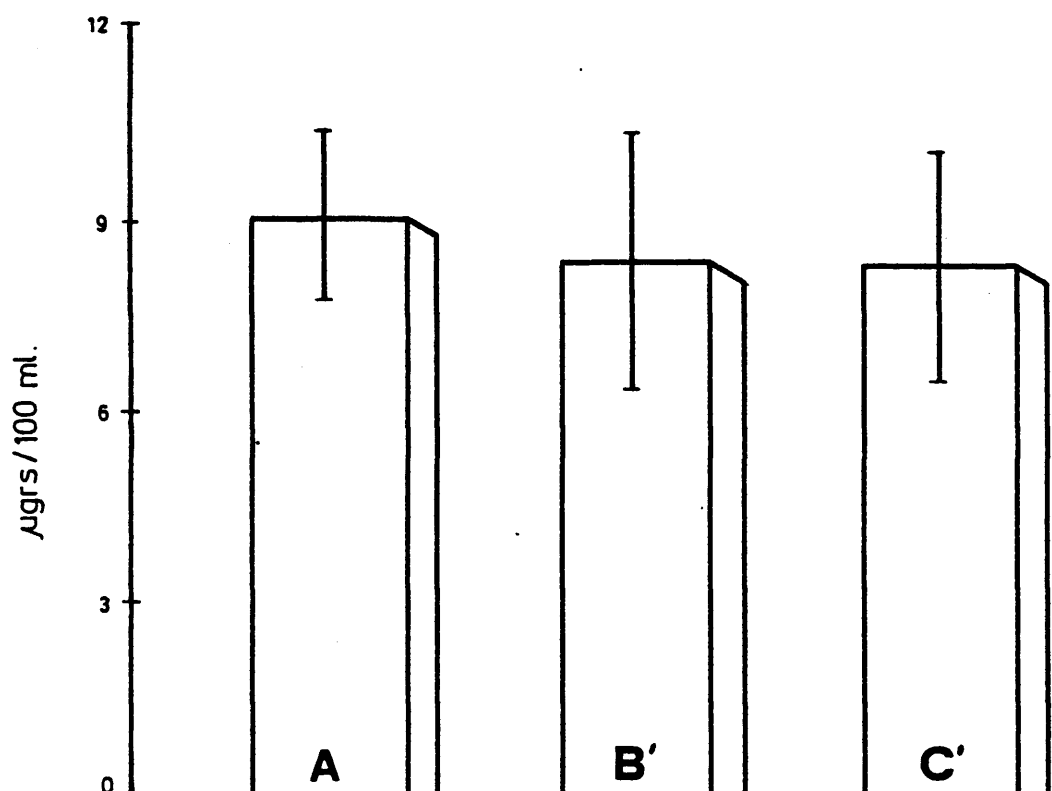


Fig. 25.- Comparación del valor medio de T_4 entre los sujetos normales(A) y los de los diabéticos en fase de tratamiento con cifras de glucemia entre 150-250mgrs/100ml(B') y superiores a 250mgrs/100ml(C') a su ingreso.

VALORES DE CORRELACION

T_4	Nº	b	m	r	P
A	42	8,288	-0,00036	-0,01103	$P > 0.1$ (NS)
B	40	7,5964	0,00564	0,08945	$P > 0.1$ (NS)

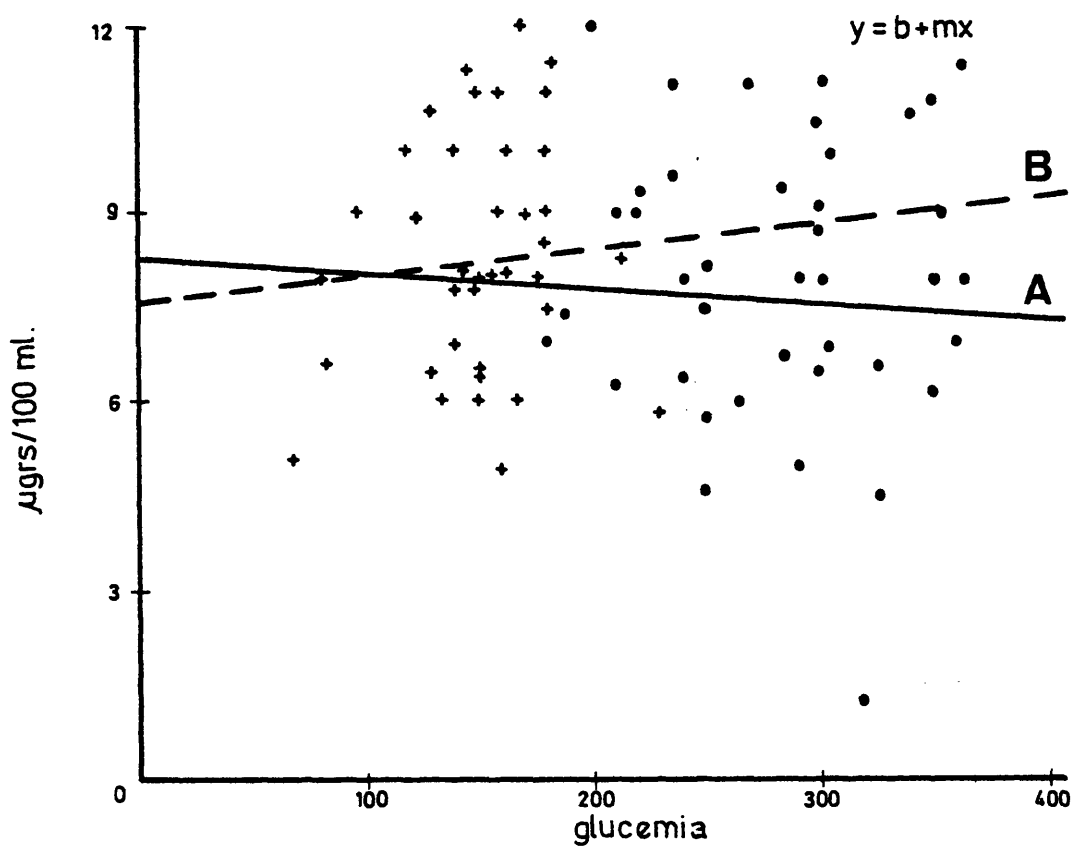


Fig 26.- Rectas que relacionan el valor medio de T_4 con los niveles de glucemia en los diabéticos descompensados(A,•) y en fase de tratamiento(B,+).

4 y 5, y en la fig. 27 podemos ver que los valores medios de TSH de los diabéticos descompensados y en fase de tratamiento fueron respectivamente de $0'809 \pm 0'342$ y $0'729 \pm 0'383$ mU/ml, siendo solo significativamente inferiores las de los pacientes en tratamiento respecto a los de los sujetos control ($0'87 \pm 0'276$, $-p < 0'01$).

Observando los valores durante la fase de descompensación dependiendo de la existencia o no de enfermedades intercurrentes no se ven diferencias significativas entre ambos (fig. 28), aunque los pacientes con enfermedad asociada -- presentaban una cifra significativamente inferior respecto a los controles. Cuando estos pacientes son sometidos a tratamiento se observa la misma falta de significación estadística entre ambos subgrupos, aunque los diabéticos con enfermedad intercurrente asociada seguían presentando una cifra media más baja que la de los sujetos control (fig. 29).

Al estudiar la edad como posible factor causal de estas alteraciones nos encontramos que al comparar los sujetos normales con los diabéticos descompensados con edades entre 20-50 años de edad y mayores de 50 años de edad, no existen diferencias significativas entre ellos (fig. 30). Esta misma falta de significación estadística entre estos grupos se observa en las rectas de correlación (fig. 31).

Respecto al grado de descompensación de los diabéticos indicado por su nivel de glucemia, observamos que en estos

TSH	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	69	0,87	0,276	0,274	$P_{AT} < 0,01$ (S)
T	43	0,809	0,342	0,338	$P_{AT} > 0,1$ (NS)
T'	41	0,729	0,383	0,379	$P_{TT} > 0,15$ (NS)

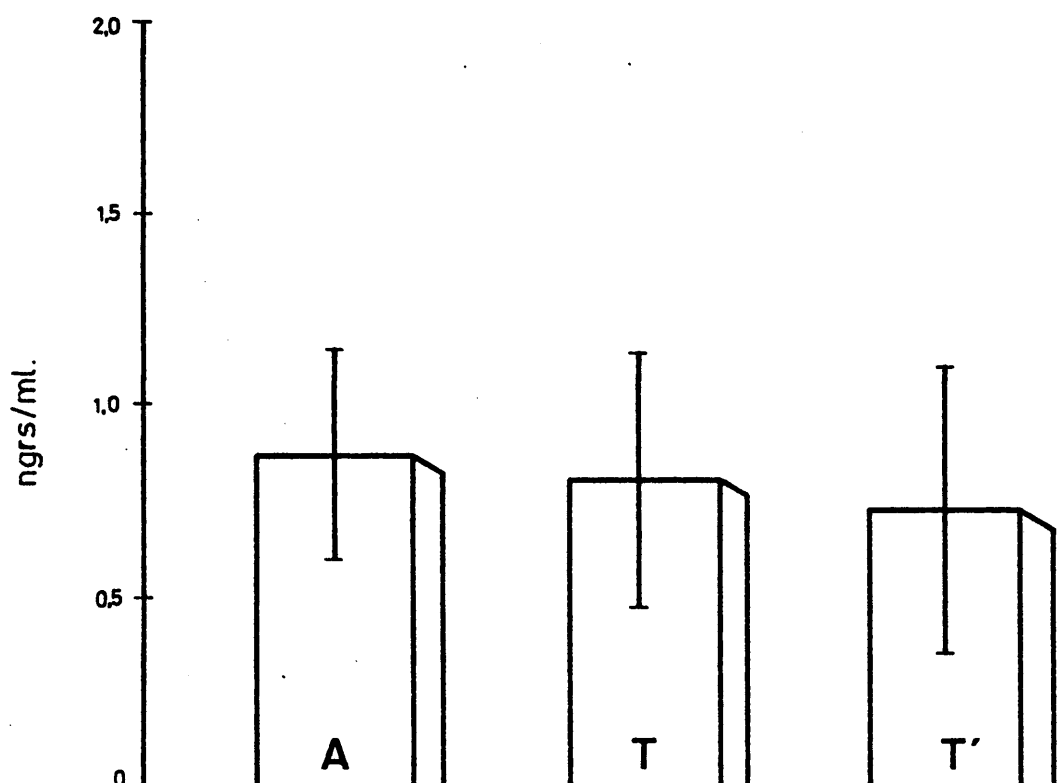


Fig 27.- Comparación del valor medio de TSH de los sujetos normales(A) con el de los diabéticos descompensados(T) y en fase de tratamiento(T').

TSH	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	69	0,87	0,276	0,274	$P_{AB} > 0,30$ (NS)
B	18	0,835	0,378	0,368	$P_{BC} > 0,2$ (NS)
C	25	0,76	0,358	0,35	$P_{AC} < 0,05$ (S)

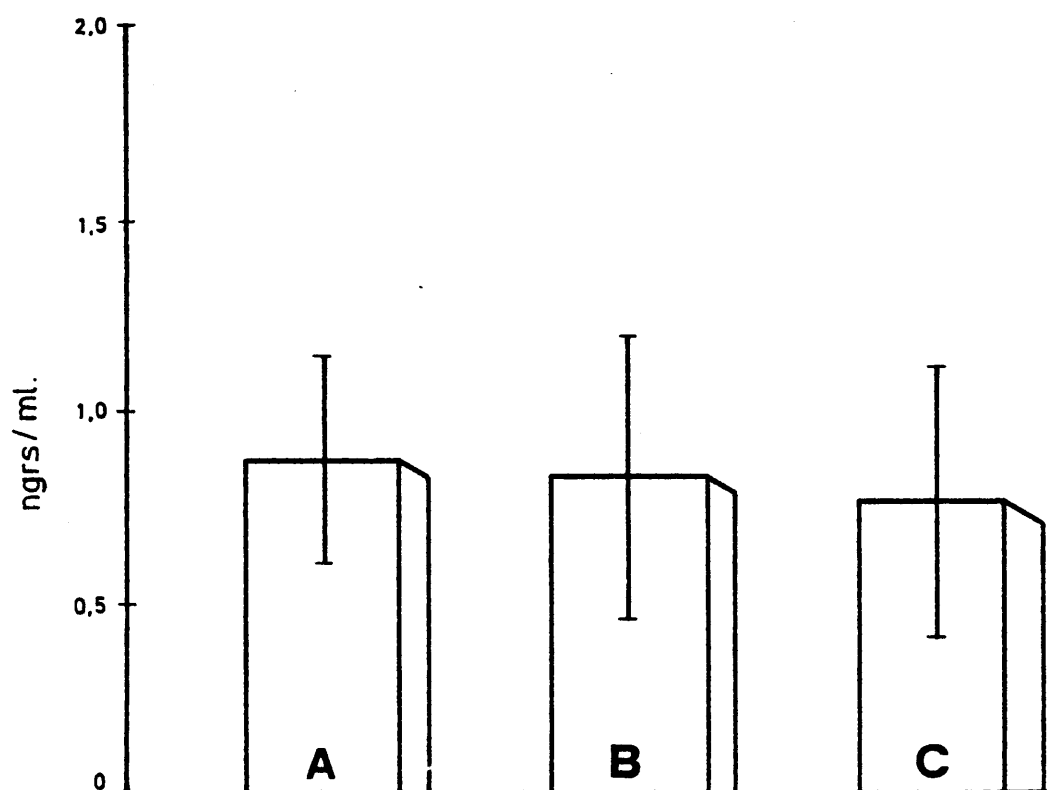


Fig 28.- Comparación del nivel medio de TSH de los sujetos normales(A) con el de los diabéticos descompensados sin(B) y con(C) enfermedad intercurrente asociada.

TSH	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	69	0,87	0,276	0,274	$P_{AB} > 0,15$ (NS)
B'	18	0,8	0,385	0,374	$P_{BC} > 0,10$ (NS)
C'	23	0,676	0,381	0,373	$P_{AC} < 0,005$ (S)

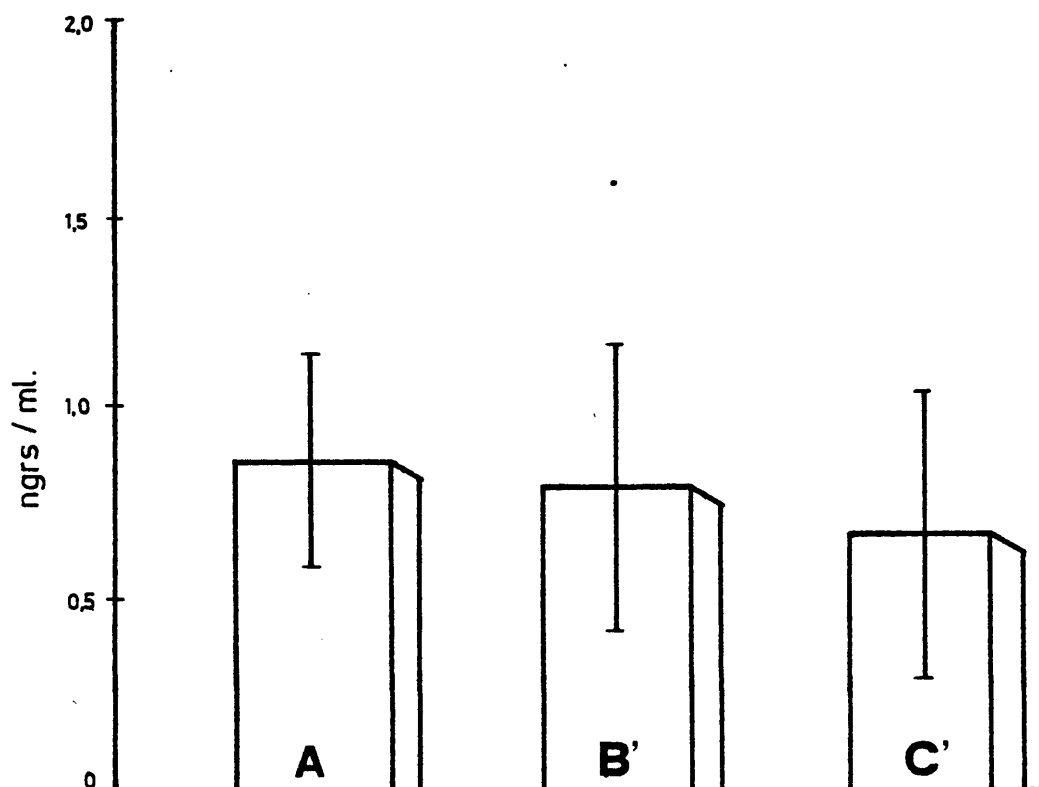


Fig 29.- Comparación del valor medio de TSH de los sujetos normales(A) con el de los diabéticos en fase de tratamiento sin(B') y con(C') enfermedad intercurrente asociada.

TSH	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	44	0,852	0,222	0,219	$P_{AB} > 0,47$ (NS)
A'	20	0,926	0,380	0,371	
B	11	0,847	0,469	0,447	$P_{BC} > 0,35$ (NS)
C	32	0,795	0,295	0,291	$P_{AC} > 0,05$ (NS)

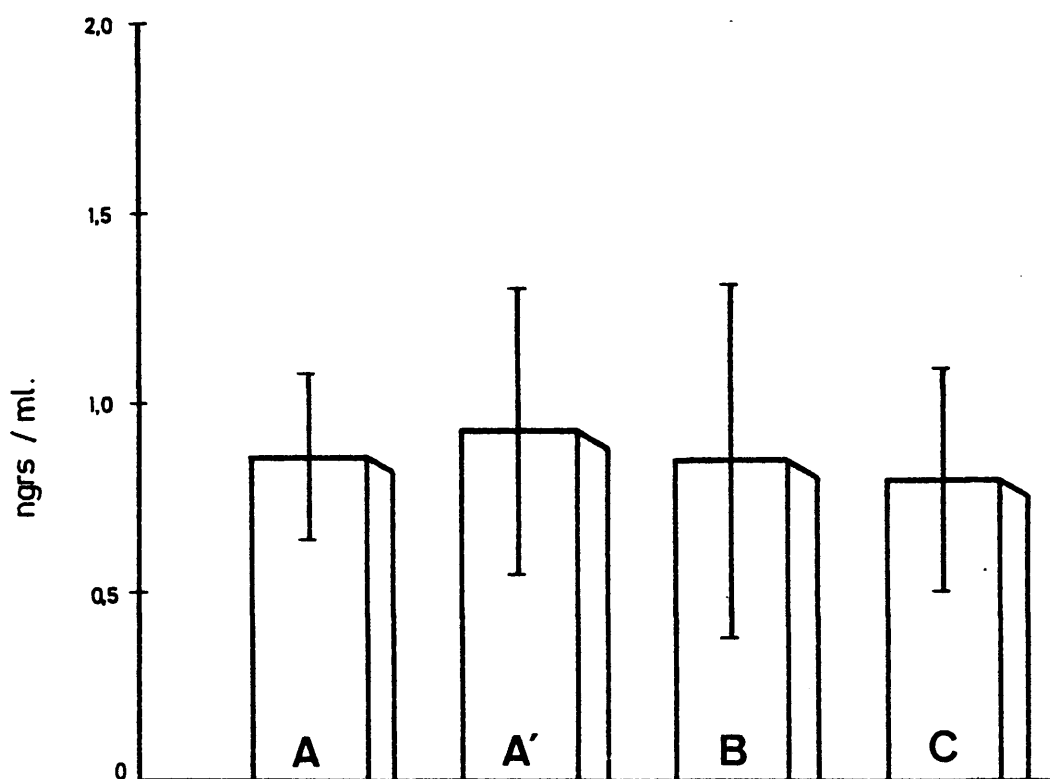


Fig 30.- Comparación del valor medio de TSH de los sujetos normales con edades entre 20-50 años(A) y mayores de 50 años(A') con el de los diabéticos descompensados con edades entre 20-50 años(B) y mayores de 50 años(C).

VALORES DE CORRELACION

TSH	Nº	b	m	r	P
A	41	1.0772	-0.0419	-0.2111	P — (NS)
B	40	0.934	-0.0034	-0.1621	P — (NS)

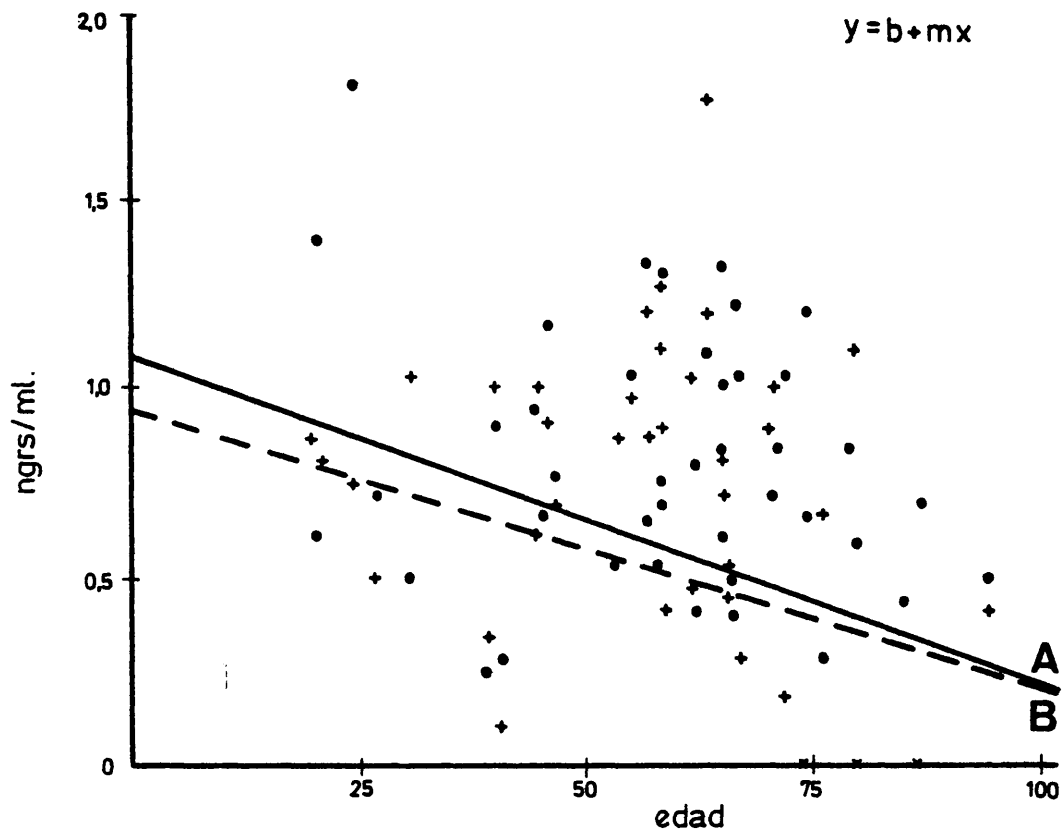


Fig 31.- Rectas que relacionan el valor medio de TSH y la edad en los diabéticos descompensados(A,•) y en fase de tratamiento(B,+).

pacientes no existen variaciones significativas entre los enfermos con glucemia entre 150-250mgrs/100ml y los que presentan cifras superiores a 250mgrs/100ml, así como tampoco con los sujetos control. Cuando a estos pacientes se les somete a tratamiento se observa que en el grupo de diabéticos con glucemia entre 150-250mgrs/100ml existe un descenso significativo de la TSH respecto a la de los sujetos control(fig. 32 y 33). Concomitantemente con estos resultados y al establecer una correlación entre TSH y glucemia, vemos que durante la fase de descompensación existe un coeficiente de correlación positivo, y al considerar el trazado de las dos líneas se ve que para niveles de glucemia similares en las dos fases la cifra correspondiente de TSH es mayor en la fase de tratamiento que en la descompensación, lo que sugiere una mejora en la liberación de TSH al normalizarse el estado metabólico de los pacientes(fig. 34),

VALORES DEL COCIENTE T_3/T_4 EN LOS PACIENTES DIABETICOS

El cálculo del índice T_3/T_4 en cada una de las circunstancias que se vienen exponiendo, y que puede ser reflejo de un posible trastorno del paso de T_4 a T_3 en los tejidos extratiroideos ha apoyado las ideas anteriores. Así comparando los diabéticos sin y con enfermedad intercurrente descompensados y en fase de tratamiento, observamos que solo existe diferencia significativa entre aquellos durante el periodo de descompensación, desapareciendo la misma en el

TSH	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	69	0,87	0,276	0,274	$P_{AB} > 0,35$ (NS)
B	14	0,848	0,241	0,232	$P_{BC} > 0,25$ (NS)
C	29	0,79	0,384	0,378	$P_{AC} > 0,10$ (NS)

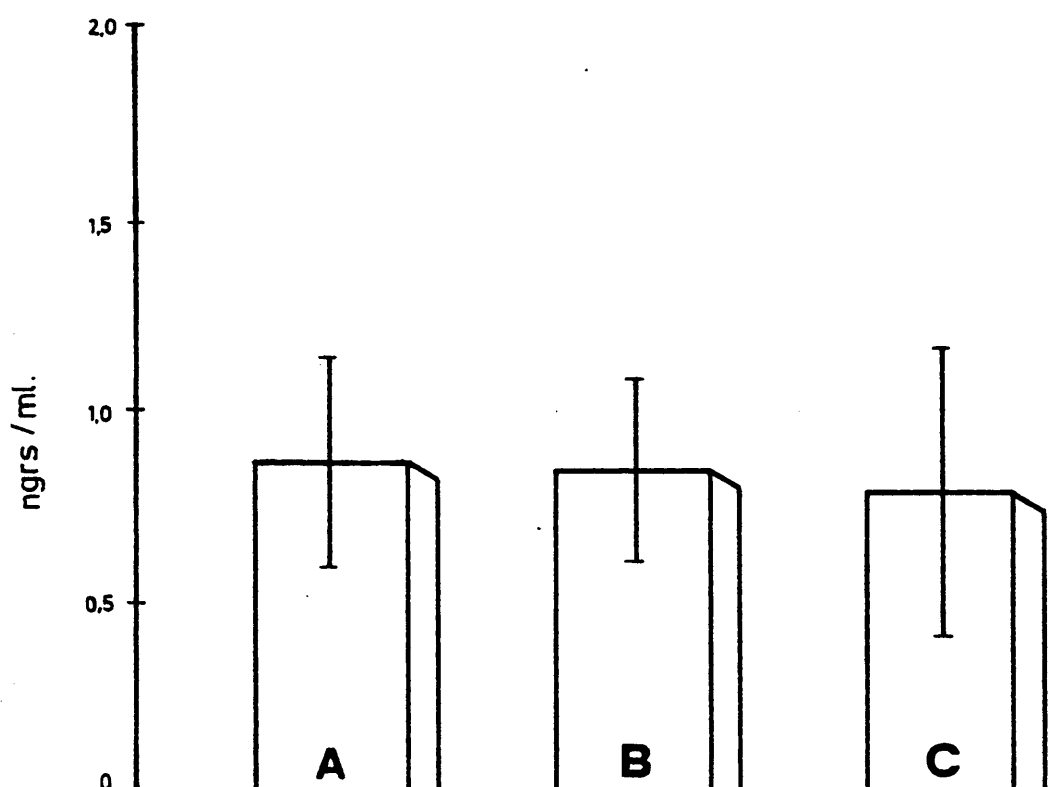


Fig 32.- Comparación del valor medio de TSH en los sujetos normales(A) con el de los diabéticos descompensados con cifras de glucemia entre 150-250mgrs/100ml(B) y superiores a 250mgrs/100ml(C).

TSH	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	69	0.87	0.276	0.274	$P_{AB} < 0.0125$ (S)
B'	13	0.68	0.308	0.296	$P_{Ac} > 0.05$ (NS)
C'	28	0.754	0.417	0.409	$P_{Bc} > 0.30$ (NS)

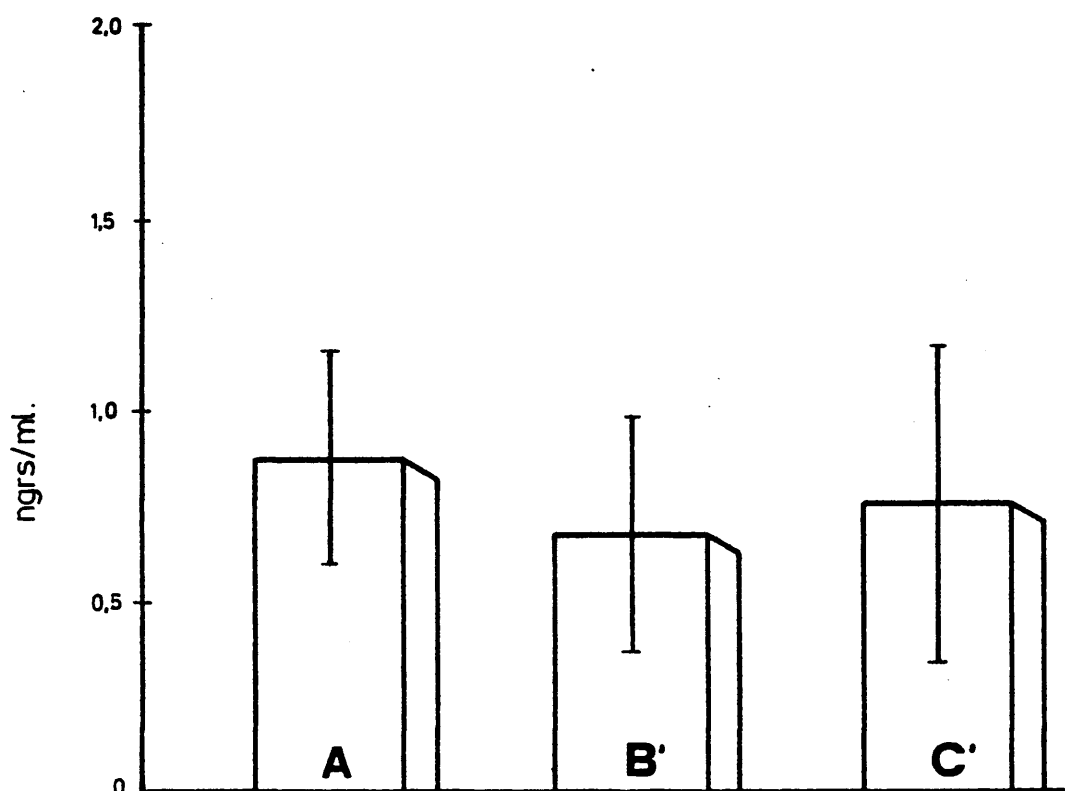


Fig. 33.- Comparación del valor medio de TSH de los sujetos normales(A) con el de los diabéticos en fase de tratamiento con cifras de glucemia entre 150-250mgrs/100ml(B') y superiores a 250mgrs/100ml(C') a su ingreso.

VALORES DE CORRELACION

TSH	Nº	b	m	r	P
A	42	0,4414	0,0013	0,2334	P > 0,1 (NS)
B	41	0,3925	0,0022	0,1961	P > 0,1 (NS)

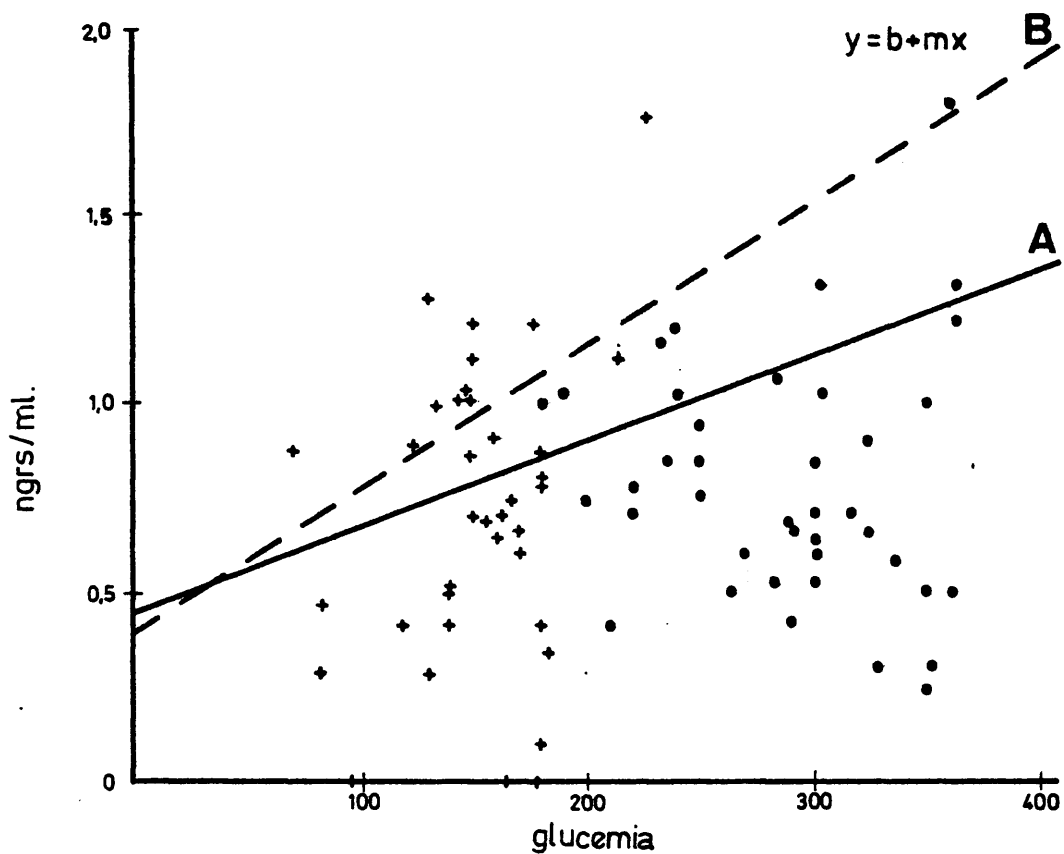


Fig 34.- Rectas que relacionan el valor de TSH con las cifras medias de glucemia en los diabéticos descompensados (A,•) y en fase de tratamiento(B,+).

T_3/T_4 $\times 10^{-3}$	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	18	11,69	5,52	5,36	—
A'	18	13,8	4,68	4,68	
B	25	9,03	4,72	4,62	$P_{AB} < 0,05$ (S)
C	23	12,78	3,93	3,84	$P_{AC} > 0,20$ (NS)

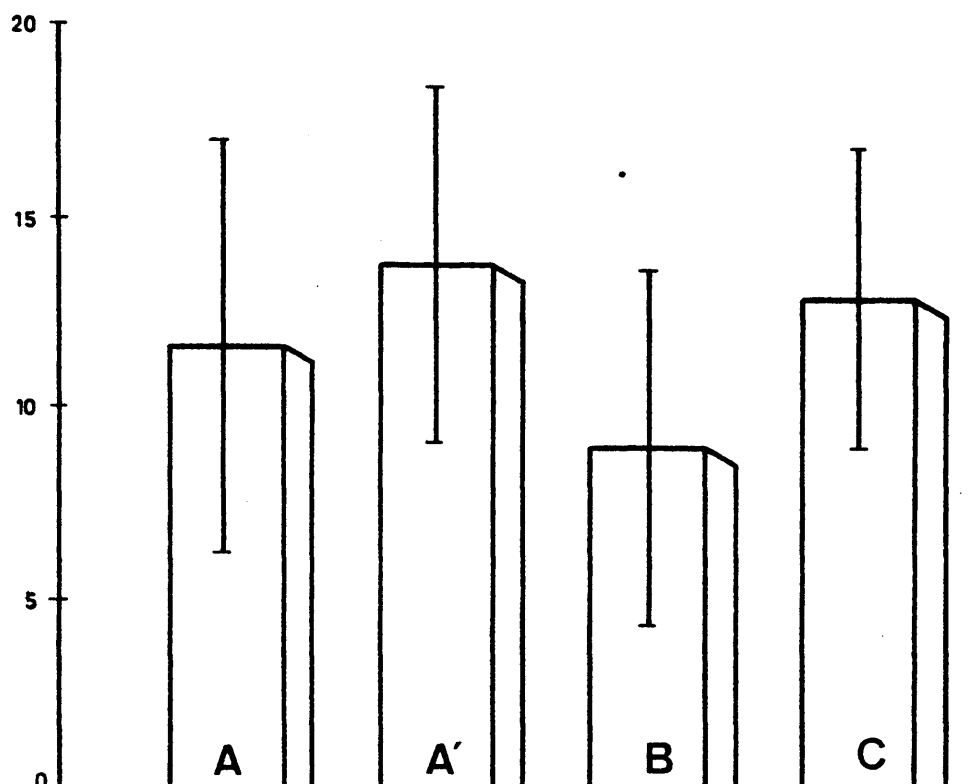


Fig 35.- Comparación del valor medio del cociente T_3/T_4 de los sujetos diabéticos descompensados sin(A) y con (B) enfermedad intercurrente con el de los diabéticos en fase de tratamiento sin(A') y con(C) enfermedad intercurrente asociada.

periodo de tratamiento(fig.35).

Por otro lado al estudiar la posible influencia de la edad(fig. 36) encontramos que existe una disminución significativa en los pacientes mayores de 50 años de edad respecto al nivel medio de los que tienen de 20-50 años durante el periodo de tratamiento, no existiendo esta significación durante la fase de descompensación. Esto nos hace reflexionar sobre una posible influencia del deterioro senil tisular en la disminución del paso de T_4 a T_3 , aunque como ya se demostró, el papel de esta circunstancia queda en un segundo plano detrás del trastorno metabólico de la glucosa en estos pacientes.

Al considerar los índices T_3/T_4 según el grado de descompensación diabética en la fase sin tratamiento, se observó que el nivel medio en los diabéticos con glucemia mayores de 250mgrs/100ml era menor que el de los pacientes entre 150-250mgrs/100ml si bien estaba la diferencia en el límite de la significación estadística. Al fijarnos en estos mismos valores ya en la fase de tratamiento insulínico eran prácticamente iguales en ambos subgrupos(fig. 37). En concordancia con estos datos, en el estudio de la correlación entre niveles de glucemia y valores individuales de T_3/T_4 de la serie total de pacientes aparecía una correlación inversa y significativa($r = -0.34$) en la primera fase del estudio, mientras que la significación estadística había -

T_3/T_4 $\times 10^{-3}$	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	11	10,31	4,62	4,4	—
A'	11	15,08	3,44	3,28	
B	32	10,09	5,42	5,34	$P_{AB} > 0,45$ (NS)
C	30	12,55	4,37	4,29	$P_{AC} < 0,05$ (S)

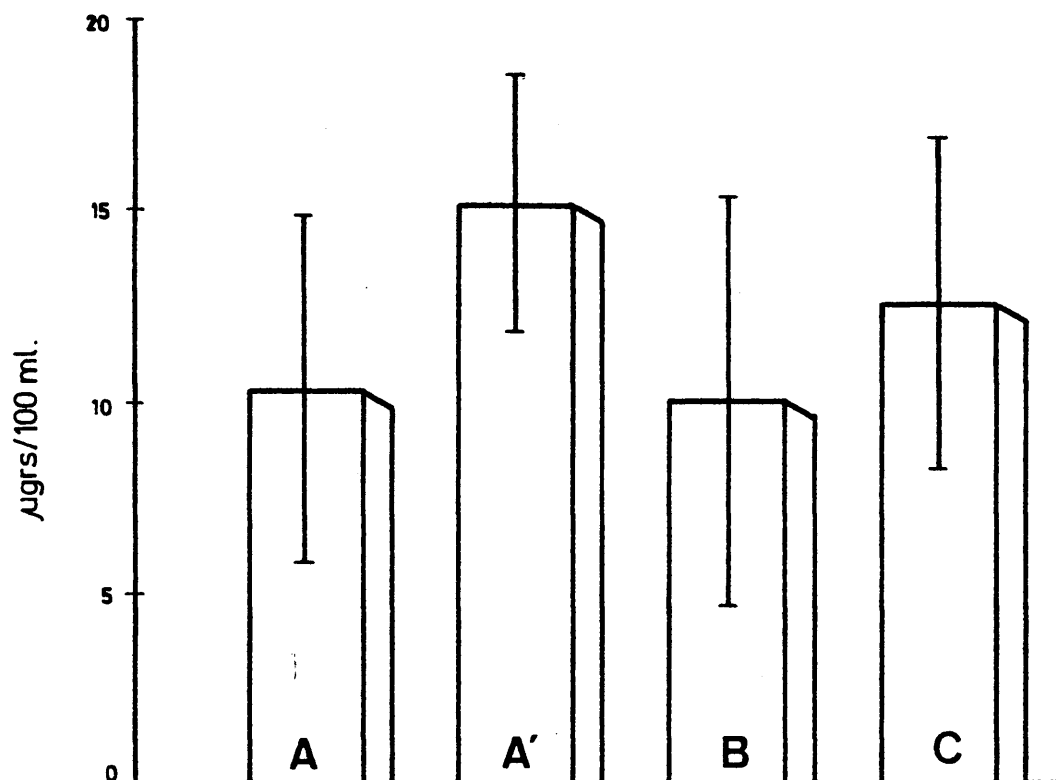


Fig 36.- Comparación del valor medio del cociente T_3/T_4 en los diabéticos descompensados con edades entre -- 20-50 años(A) y mayores de 50 años(B) con el de -- los diabéticos en fase de tratamiento con edades entre 20-30 años(A') y mayores de 50 años(C).

T_3/T_4 $\times 10^{-3}$	Nº	\bar{X}	D.E.	D.T.	P
A	13	11,68	5,33	5,12	—
A'	13	13,52	4,70	4,51	
B	30	9,48	5,06	4,97	$P_{AB} > 0,05$ (NS)
C	28	13,09	4,11	4,04	$P_{AC} > 0,35$ (NS)

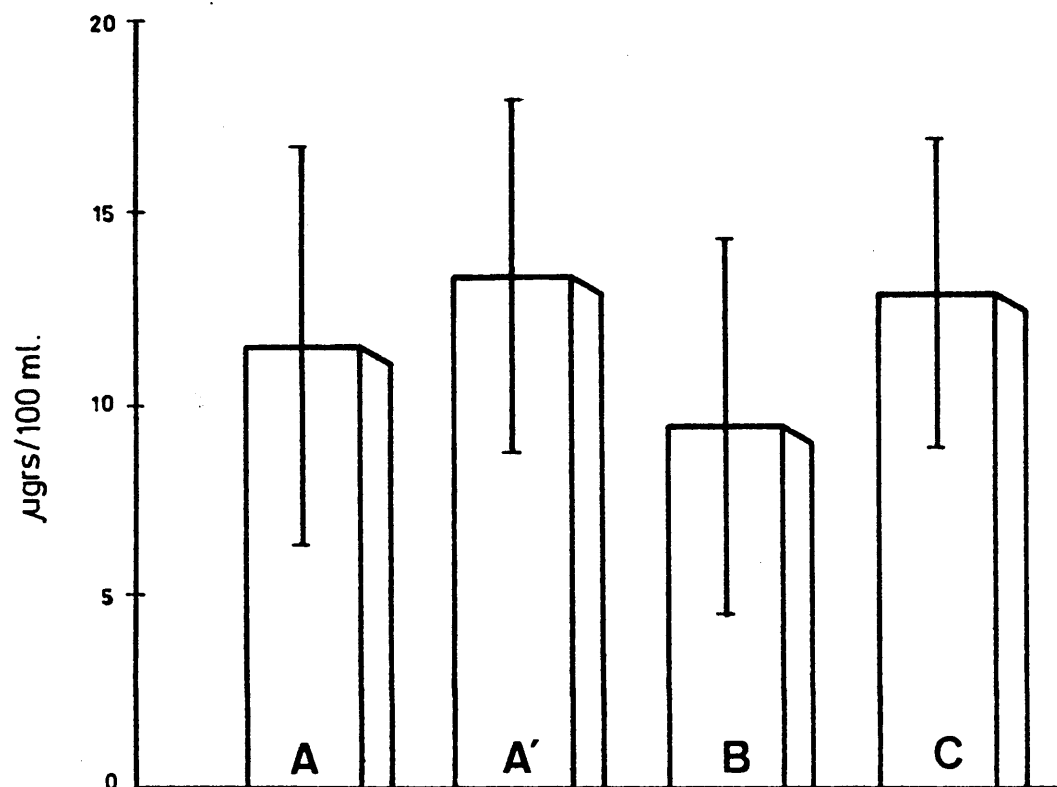


Fig 37.- Comparación del valor medio del cociente T_3/T_4 de los diabéticos descompensados con cifras de glucemia entre 150-250mgrs/100ml(A) y superiores a 250mgrs/100ml(B) con el de los diabéticos en fase de tratamiento con cifras de glucemia entre 150-250mgrs/100ml (A') y superiores a 250mgrs/100ml.

VALORES DE CORRELACION

T_3/T_4 $\times 10^3$	Nº	b	m	r	P
A	44	18.56	-0.028	-0.34	P — (S)
B	38	16.65	-0.02	-0.016	P — (NS)

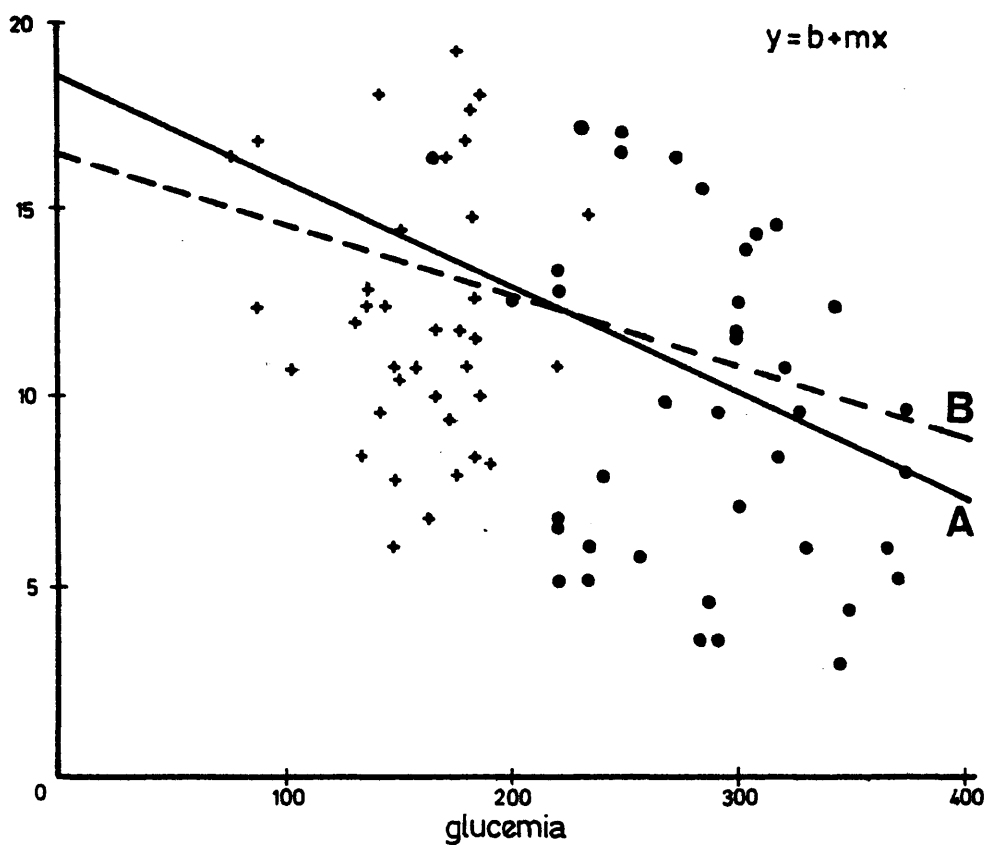


Fig. 38.— Rectas que relacionan el valor medio del cociente T_3/T_4 con las cifras de glucemia de los diabéticos descompensados(A,°) y en fase de tratamiento(B,+).

Nombre	Edad (años)	Sexo	Glucemia (mgrs%)	TSH 0 min. (ngrs/ml)	TSH 20min. (ngrs/ml)	TSH 30 min. (ngrs/ml)	TSH 60min. (ngrs/ml)
L.A.S.	79	H.	300	0,84	1,6	1,71	1,77
A.E.M.	76	H.	363	0,29	0,54	0,61	0,75
P.R.R.	59	H.	220	0,7	1,44	1,44	1,22
N.M.H.	62	V.	210	0,41	0,74	0,89	0,92
M.C.M.	65	H.	271	0,61	1,01	1,18	1,2
T.R.R.	31	V.	300	0,5	1,9	2,17	1,64
J.G.B.	53	H.	300	0,53	1,09	1,11	1,02

Tabla 6.- Relación de los valores de edad, sexo, glucemia, TSH basal y a los 20,30 y 60 minutos tras el estímulo - con TRH en un subgrupo de 7 diabéticos durante la - fase de descompensación.

Nombre	Edad (años)	Sexo	Glucemia (mgrs%)	TSH 0 min. (ngrs/ml)	TSH 20 min. (ngrs/ml)	TSH 30min. (ngrs/ml)	TSH 60 min. (ngr/ml)
L.A.S.	79	H.	190	1,11	2,52	2,56	2,12
A.E.M.	76	H.	170	0,66	0,95	1,03	1,15
P.R.R.	59	H.	120	0,4	0,82	0,8	0,75
N.M.H.	62	V.	85	0,47	1,12	1,23	1,1
M.C.M.	65	H.	140	0,53	0,93	0,91	0,86
T.R.R.	31	V.	180	1,02	2,7	2,97	2,67
J.G.B.	53	H.	180	0,86	1,34	1,47	1,44

Tabla 7.- Relación de los valores de edad, sexo, glucemia, TSH basal y a los 20, 30 y 60 minutos tras el estímulo - con TRH en un subgrupo de 7 diabéticos durante la -- fase de tratamiento.

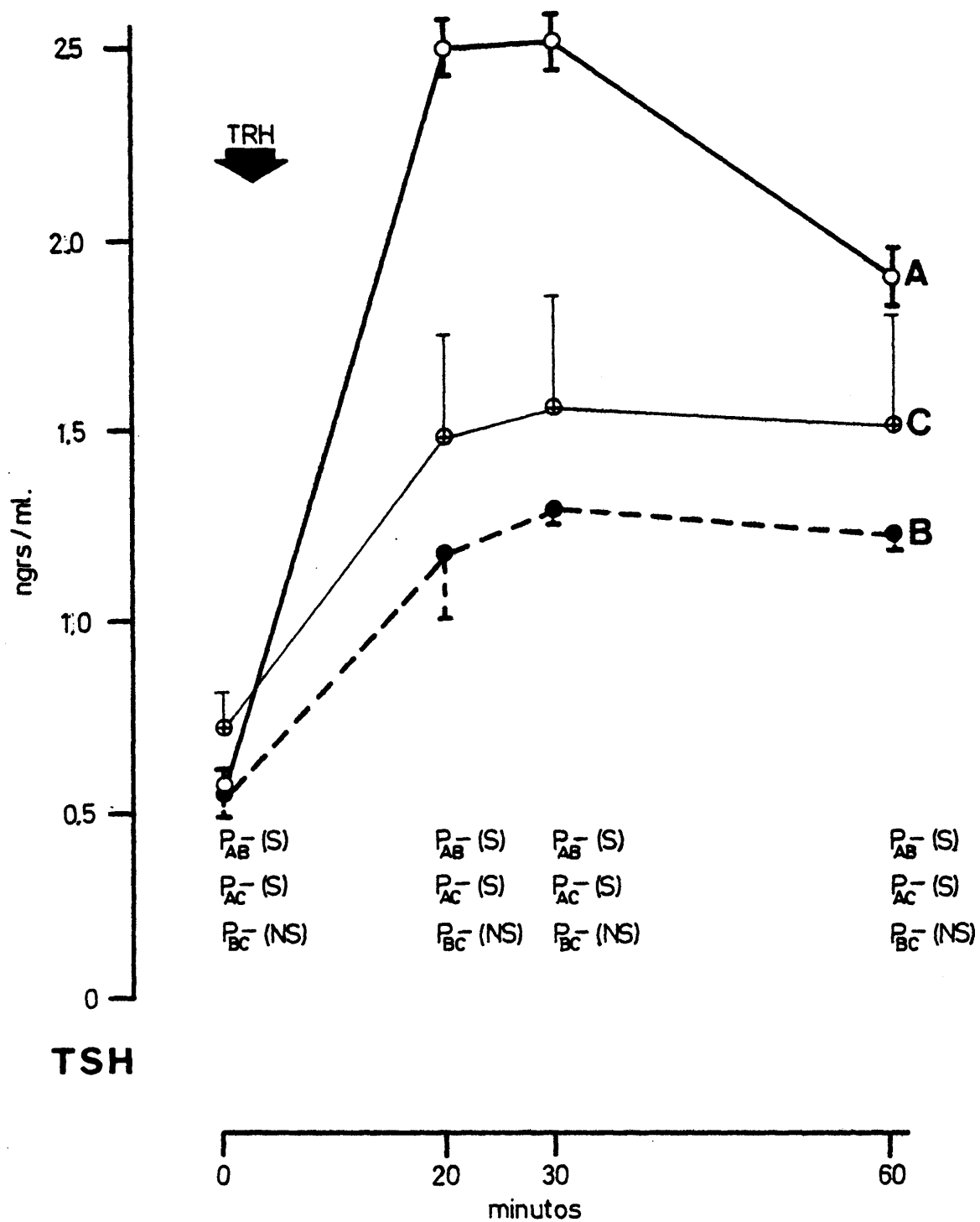


Fig 39.- Curvas que representan el comportamiento de la TSH a los 20, 30 y 60 minutos tras la estimulación con TRH en sujetos normales, diabéticos descompensados y en fase de tratamiento.

desaparecido al considerarlo despues de ser los enfermos com
pensados en parte con el tratamiento(fig. 38).

VALORES DE TSH EN LOS PACIENTES DIABETICOS TRAS ESTIMULO CON TRH

Para valorar la posibilidad de que estos cambios en las hormonas tiroideas dependiesen de trastornos a nivel hipofisario , se practicó a un grupo de siete pacientes una -- prueba de estimulación con TRH antes y después del trata-- miento(tablas 6 y 7). Al analizar dichas pruebas, en compa-- ración también con el comportamiento de los sujetos norma-- les, se observó que el pico máximo de TSH plasmática tras el estímulo , era significativamente inferior a la normali-- dad en los pacientes diabéticos. Por otra parte los nive-- les alcanzados en la fase de tratamiento habían mejorado -- respecto a los vistos en los mismos pacientes en los momen-- tos de descompensación, si bién no se había alcanzado aún la significación estadística entre los valores medios res-- pectivos, probablemente porque el espacio de tiempo trans-- currido había sido relativamente corto.(fig. 39).

CAPITULO 5°

DISCUSION.

Tal como se ha planteado en el primer capítulo de la introducción, ha existido desde hace años un mascado interes entre los clínicos e investigadores sobre la incidencia de alteraciones funcionales del tiroides en enfermedades no estrictamente tiroideas, entre las cuales nuestro actual trabajo dedica especial atención a la diabetes mellitus. Inicialmente el estudio de estas posibles asociaciones se realizó, aparte de por la valoración clínica, mediante pruebas funcionales de aclaramiento de I^{131} , determinación del PBI etc.

En este sentido se han referido trastornos fundamentalmente de tendencia a la hipofunción tiroidea en patologías orgánicas variadas. Así en 1965 Rupp detecta 33 casos de -

hipofunción tiroidea, en una revisión de todos los casos publicados hasta el momento. Posteriormente Baron(1968) describe 4 casos de hipotiroidismo en diabéticos y Hacht y Gersberg en ese mismo año detectan 9 casos de una serie total de 530 diabéticos. En 1965 Hunton expone un trabajo en el que realciona el tiempo de tratamiento con sulfonilureas y la aparición de hipotiroidismo. En 1974 Ganz, en una revisión realizada entre diabéticos de la "Clínica Joslin" - ingresados entre los años 1957 y 1972, encuentra una incidencia de hipotiroidismo de un 0'19% que correspondía a un total de 114 casos sobre una serie global de 60.073 diabéticos. En los años posteriores las determinaciones de las hormonas tiroideas se hacen más frecuentes y autores como Chopra, Vagenakis, Ingenbleek etc., comienzan a describir muchos más casos de disfunción tiroidea, posiblemente porque hasta entonces este diagnóstico se basaba en pruebas funcionales menos sensibles, como ya hemos apuntado más -- arriba.

En 1979 Nahano utilizando datos de Tumbridge del año - 1977, señala que mientras el hipotiroidismo en la población normal tiene una incidencia del 0'8%, en los pacientes diabéticos este porcentaje llega a ser del 2'4% o incluso del 4% como afirmara Felly e Isles ese mismo año.

La existencia en nuestra muestra de una incidencia de cifras descendidas de hormonas tiroideas del 60%, nos indujo

entre otras cosas, a hacer un estudio más detallado con el fin de establecer la posible relación entre diabetes y estas variaciones de hormonas tiroideas descritas por diversos autores. A continuación realizaremos la discusión de cada uno de los apartados establecidos previamente según nuestros resultados.

T₃ PLASMÁTICA Y DIABETES MELLITUS

La posible existencia de disminución de la T₃ plasmática en sujetos diabéticos ha sido objeto de estudio por diferentes autores. En 1978 Naeije, Daniels y Saunders en trabajos independientes describen estos descensos. Por otra parte es importante reseñar los trabajos de Sato y Robbins en 1981, quienes encuentran resultados similares en estudios realizados "in vitro" mediante cultivos de células hepáticas de rata tratados con glucosa y diferentes concentraciones de insulina, simulando de esta forma la situación fisiopatológica a que se vé sometido el hepatocito en el estado de diabetes. Este estudio se justifica si tenemos en cuenta que es precisamente en el hepatocito donde tiene lugar la mayor parte de la transformación de T₄ hacia T₃, la cual se produce fundamentalmente fuera del tiroides. Este experimento pudo revelar que los niveles de T₃ van aumentando a medida que se produce el incremento en la concentración de insulina en el medio de cultivo, y en proporción directa al tiempo de permanencia de la célula -

hepática en el medio descrito. Estos mismos autores detectaron también no solo un gran descenso de la T_3 coincidente con la privación de insulina, sino un aumento paralelo de la rT_3 en el medio de cultivo, que como más tarde explicaremos más ampliamente, aparece también en las determinaciones realizadas en diabéticos.

Para dar una explicación a los hallazgos encontrados en los medios de cultivo anteriormente descritos, estos autores comparaban sus resultados con el llamado "síndrome de baja T_3 " que aparecía en ratas parcialmente hepatectomizadas, pues este déficit de tejido hepático podría ocasionar el descenso cuantitativo de la 5' deiodinasa, reduciéndose así el paso de T_4 a T_3 .

Los hallazgos de estas alteraciones en diabéticos, que constituyen el fondo de nuestro estudio, se comenzaron a -- publicar por Sonksen y cols. en 1977, quienes describen -- normalizaciones de la T_3 en los diabéticos después de realizar un tratamiento adecuado de su diabetes, de manera -- que se corrigiesen los niveles de glucosa patológicos acercándolos a las cifras normales; de todas formas en este -- trabajo no se menciona el tiempo necesario para conseguir esta normalización.

En el presente estudio, objeto de esta discusión, hemos observado descensos significativos de la T_3 durante la fase de descompensación diabética, hallando unos valores me-

dios de 82'02ng_{rs}/100ml claramente inferiores a los valores normales(156'13ng_{rs}/100ml), mejorando hasta el nivel medio de 108ng_{rs}/100ml en los diabéticos después de algún periodo de tratamiento, justo cuando los niveles de glucemia comienzan a acercarse a la normalidad, aunque sin haber conseguido un equilibrio total respecto a los sujetos control. Estos datos indican la ineludible necesidad de -- controles a más largo plazo que los que hemos realizado en la actualidad, para así determinar el tiempo de tratamiento necesario para el equilibrio tiroideo.

En este sentido Pittman en 1978, realizó un trabajo en el que encontraba que las hormonas tiroideas se normalizaban solo después de al menos dos semanas de tratamiento -- insulínico correcto. Más tarde Salmerón de Diego en 1982, publicó un estudio realizado en 8 pacientes ingresados hospitalariamente en situación de descompensación diabética, ratificando los hallazgos de Pittman. 4 años antes. Sin embargo los trabajos en este sentido no son muy abundantes, aunque todos parecen aceptar la necesidad de este periodo mínimo de tratamiento descrito.

- A) La concomitancia de patología asociada a la diabetes como causa posible de desestabilización de las hormonas tiroideas, ha sido objeto de estudio en nuestro trabajo, aunque la bibliografía en este sentido es -- bastante escasa. Autores como Sullivan en 1973, Portnay

Mashang, Miyeri, Grososon etc. durante el año 1976, apuntaron la aparición de descensos de T_3 en distintas situaciones de "anorexia nerviosa", "malnutrición calórica", "obesidad", "sujetos con alteraciones crónicas evidentes", "infecciones" etc., lo que no se parece a los cuadros comparados por nosotros en los diabéticos, que se referían a situaciones agudas que acaecen en los mismos y que ocasionan la descompensación en algunos casos y en otros su posterior ingreso.

Excepto Salmerón de Diego no hemos encontrado -- otros estudios sobre niveles de hormonas tiroideas y la existencia o no de enfermedad asociada en los pacientes diabéticos.

Nuestros hallazgos permiten afirmar que la existencia de patología intercurrente no es el factor -- fundamental causal de la disminución de T_3 en los -- diabéticos, aunque de alguna manera pudieran ejercer una cierta influencia. Como podemos ver en la fig. 11, referente a los diabéticos sin y con enfermedad -- asociada, se observa un descenso levemente significativo en el segundo grupo respecto al primero; pero -- cuando las cifras de glucemia comienzan a acercarse a la normalidad(fig.13) esta significación desaparece, lo que ratifica la tesis anterior.

B) En nuestro estudio existe una media de edad algo elevada (58'5) y estudiamos la correlación entre edad y las cifras de T_3 para comprobar si esta circunstancia pudiera estar desvirtuando nuestras hipótesis, puesto que se ha visto que existen variaciones de la T_3 con la edad en individuos normales. Así Rubenstein en 1973, Herman en 1974, Hansen en 1975, Rubio en 1978 etc., han encontrado descensos de T_3 por encima de los 50-60 años de edad. Concretamente el último autor ha hecho una medición de los valores medios de T_3 en una serie de 118 individuos eutiroides, encontrando que a partir de los 50 años se produce un paulatino descenso de los niveles de T_3 , siendo estos más elevados entre 1-20 años.

Al comparar nuestros enfermos de 20-50 años y los mayores de 50 años, no se observó diferencia significativa de la T_3 , lo que descarta la edad como factor principal causal de su descenso. Este hecho viene apoyado por la observación de que mientras la correlación edad- T_3 en los diabéticos descompensados no resulta significativa, una vez que se ha instaurado el tratamiento y el enfermo se encuentra en vías de compensación, se llega a alcanzar la significación estadística con una correlación inversa igual que en la población normal.

C) La relación estrecha del aumento de la glucosa en -- sangre con el descenso de T_3 en los diabéticos queda de manifiesto realizando comparaciones de las variaciones de esta hormona según el grado de descompensación que tenga el enfermo. Las referencias de la -- literatura en este sentido son difíciles de encontrar, en nuestro estudio los valores plasmáticos de T_3 resultaron ser significativamente inferiores en los -- diabéticos descompensados respecto a los que se encontraban en fase de compensación, pero únicamente -- cuando las cifras de glucemia al ingreso eran superiores a 250mgrs/100ml. Al comparar los diabéticos -- globalmente con glucemias entre 150-250mgrs/100ml y los que tienen cifras superiores a 250mgrs/100ml al ingreso nos encontramos con que los niveles de T_3 sérica son significativamente inferiores en el segundo grupo, como también se pueden constatar en las rectas de regresión correspondientes. Estos resultados no -- hacen sino corroborar la hipótesis de que un metabolismo inadecuado de la glucosa ocasionaria descensos de las cifras de T_3

Queda claro pues, que la T_3 sufre un descenso en sus niveles sanguíneos en los diabéticos descompensados, y que a medida que se van corrigiendo las cifras de glucemia se acercan a la normalidad dichos valores. También parece evidente que ni la enfermedad intercurrente ni la edad, a pe-

sar de ser factores influyentes, son los más importantes responsables de estas disminuciones, siéndolo en cambio las alteraciones del metabolismo de la glucosa

Otra cuestión que se plantea es la de cuáles son los factores patógenicos de la disminución de la T_3 ; en este sentido lo más probable es que exista una frenación en los procesos extratiroideos de paso de T_4 a T_3 (Gaustedt, Chopra, Davies, Degroot, Romura, Pittman etc.), lo que es congruente con el hecho de que el descenso de la T_4 sea mucho menor que el de la T_3 , como hemos visto en nuestros resultados. Estos últimos autores también encuentran aumentos de las cifras de rT_3 (compuesto inactivo que, como es sabido, suele producirse de forma recíproca con la síntesis de T_3 a nivel del hígado y de otros tejidos periféricos) lo que confirma la idea anteriormente expuesta sobre el descenso del paso de T_4 a T_3 .

T_4 PLASMÁTICA Y DIABETES MELLITUS

Han sido bastantes los autores que se han pronunciado acerca de variaciones de los niveles de tiroxina en el plasma de los enfermos con patologías no tiroideas, incluyendo la diabetes con opiniones variadas. Mientras que Loos, Pittman, Muhlhauser etc. encuentran cifras normales, otros encuentran claros descensos de los niveles de T_4 en estos pacientes (Sonksen, Saunders, Kaptein etc.).

Nuestros hallazgos en los diabéticos estudiados concuerdan con los resultados de estos últimos autores, encontrando niveles bajos de T_4 durante la fase de descompensación, que tras iniciar el tratamiento comienzan a elevarse aunque sin alcanzar los valores normales. Esto supone que el metabolismo alterado de la glucosa origina, al igual que para la T_3 , una disminución de los niveles séricos de T_4 -- aunque hemos podido comprobar que bastante inferiores a los ocasionados sobre aquella.

Como anteriormente, aquí nos hemos fijado en la posible influencia de distintas circunstancias de los pacientes -- diabéticos como causa de disminución de la T_4 .

- A) En cuanto a la existencia de enfermedades intercurrentes como factores de influencia de las cifras -- plasmáticas de T_4 , no hemos encontrado trabajos que hayan estudiado este aspecto en la bibliografía que hemos podido manejar. En nuestro estudio al realizar comparaciones en diabéticos descompensados con los -- que se encuentran en fase de tratamiento, con o sin enfermedad intercurrente asociada encontramos que -- sus niveles medios no diferían significativamente entre sí siendo ambos inferiores al valor medio normal. Ello indicaría pues, que la coexistencia con la diabetes de otro proceso clínico no es un factor de influencia primordial en el desarrollo de la variación

de T_4 durante la descompensación. Sin embargo no se puede descartar que la enfermedad intercurrente ejerza cierta influencia en este sentido como sugiere el hecho de que al estudiar nuestros enfermos en la fase de tratamiento el nivel medio en el subgrupo de pacientes sin enfermedad asociada no difería del valor medio normal, pero en cambio en los enfermos con otro proceso se mantenía el descenso de la T_4 .

- B) Por lo que se refiere a otra circunstancia como es la edad de los pacientes que en el caso de la T_3 podría ejercer, aunque no fundamentalmente, una pequeña influencia en las cifras disminuidas de esta hormona, al considerar ahora la T_4 no hemos encontrado ningún tipo de influjo tanto al comparar los valores medios de los dos subgrupos por edades, como al analizar la línea de regresión y coeficiente de correlación entre edad y niveles de T_4 , tanto en fase de -- descompensación como en fase de tratamiento. De hecho esta falta de influencia por el factor edad tampoco se encuentra en los estudios de la población normal (Fisher, Braverman, Herman, Hamen, Rubio etc.).
- C) Al comparar los valores de T_4 en los diabéticos según los niveles de glucemia, no hemos encontrado diferencias significativas de los niveles medios de los dos subgrupos establecidos (glucemias superiores e in

feriores a 250mgrs/100ml) durante la fase de descompensación; sin embargo en el periodo de tratamiento los valores medios de los pacientes con glucemia superiores a 250mgrs/100ml eran algo inferiores a las del otro grupo. Estos hechos son congruentes con el comportamiento de las líneas de regresión entre los valores de glucemia y T_4 al estudiarlos en pacientes descompensados, pues en efecto, si bien el coeficiente de correlación era de signo negativo, no alcanzaba la significación estadística. Por otra parte interesa no obstante recordar que al estudiar nuevamente la correlación entre glucemia y T_4 en periodo de tratamiento, aunque tampoco existía significación estadística, el coeficiente de correlación era ahora de signo positivo, lo que sugiere cierta tendencia a la recuperación de los niveles de T_4 en los pacientes en vías de compensación metabólica.

En cuanto a las posibles vías fisiopatológicas responsables de las alteraciones de la T_4 , deberíamos buscarlas en cada uno de los pasos que sigue esta hormona hasta su degradación. Cabría pensar en un deterioro de la producción hormonal a nivel de la glándula tiroidea, en alteraciones del transporte o en aumentos de la utilización.

Si tenemos en cuenta que el destino fundamental de la T_4 parece ser su transformación a T_3 a nivel del hígado y

de otros sectores extratiroideos(Gavin, Chopra, Burman etc.) y que, por otra parte, en los pacientes diabéticos ya hemos comentado la existencia de frenación en el proceso de paso de T_4 a T_3 , no es congruente este hecho con la tercera de esas hipótesis mencionadas, es decir la de un incremento en la utilización de T_4 y deberíamos valorar más las otras dos posibilidades.

Alteraciones de las proteínas transportadoras han sido afirmadas por diversos autores(Socolow, Oppenheimer, Alexander, Schatz etc.). Estos autores han descrito descensos de la TBPA y ligeras o nulas disminuciones de la TBG en la diabetes, y si tenemos en cuenta que el mayor porcentaje del transporte se realiza por la TBG, no es probable que descensos cualitativos de estas proteínas sean las responsables de descensos de T_4 en estos pacientes. Independientemente de estas posibles alteraciones cuantitativas, estudios realizados por Chopra en ratas diabéticas y Oppenheimer en pacientes en 1982, describen variaciones de la capacidad funcional de las proteínas de transporte . Se ha señalado la existencia en algunas enfermedades crónica de posibles factores séricos capaces de inhibir el enlace de las hormonas tiroideas a estas proteínas transportadoras. Sin embargo este factor no parece fundamental en estos descensos, -pués algún autor entre los que se encuentra más recientemente Kabadi encuentra que los niveles de T_4 libre en los pacientes diabéticos están dentro de los límites normales

lo cual no sería lógico si existiera un trastorno de la ligazón de las hormonas tiroideas en sus proteínas transportadoras. Sin embargo no se puede descartar que en los diabéticos, sobre todo en aquellos que presentan intensa afectación metabólica, puedan existir situaciones de hipoproteí~~ne~~mia llamativa de causa renal, que naturalmente podrían descender los niveles de proteínas transportadoras.

Quedaría por analizar la última de las hipótesis patológicas mencionadas y que posiblemente sea la más admisible, es decir la que relaciona el descenso de la T_4 plasmática con una menor liberación desde la glándula tiroidea. En este sentido podemos apuntar dos posibilidades:

- la de que en los diabéticos exista cierto defecto en la liberación de la TSH,
- y la de que se produzcan a nivel del propio parénquima tiroideo disturbios metabólicos relacionados con la diabetes que dificulten la síntesis y/o liberación de las hormonas correspondientes.

La primera de las posibilidades mencionadas es la más admitida en la literatura, y a ella haremos referencia en nuestro próximo apartado que dedicamos específicamente a la valoración de la TSH. En cuanto a la segunda posibilidad no hemos encontrado en la literatura referencias a estudios dirigidos a conocer directamente la función tiroidea. Únicamente encontramos referencias a este respecto

en trabajos realizados "in vitro" como el descrito por Sing y Chaikoff sobre tiroides de fetos de rata en cultivo con insulina durante 3 días, encontrando que la insulina influye en cada una de las barreras o etapas del transporte y formación de las hormonas tiroideas.

En nuestra línea actual tenemos prevista la realización de pruebas de estimulación tiroidea con TSH lo cual podría aportarnos datos para aclarar esta hipótesis, pero no he-mos tenido oportunidad de realizarla. Como indicábamos en el capítulo de la introducción al recordar la composición de la TG en cuanto a sus unidades de hidratos de carbono, cuya síntesis está directamente relacionada con el metabo-lismo de la glucosa.

T₃/T₄ PLASMÁTICA Y DIABETES MELLITUS

Los valores del cociente T_3/T_4 vienen utilizándose desde hace bastantes años para valorar indirectamente la trans-formación extratiroidea de T_4 a T_3 , como señalara Pittman en 1979. No hemos podido encontrar en la literatura compara-ciones de este cociente en los diabéticos en relación con enfermedad intercurrente, edad y glucemia a excepción de - las aportaciones de Salmeron de Diego en el año 1982.

Nuestros resultados globales muestran un marcado descen-so de este cociente en las dos fases del estudio, asemejándose así a lo que sucedía para la T_3 , si bien en los pa---

cientes en vías de compensación la mejoría del valor T_3/T_4 era más llamativa que la observada para aquella hormona, lo que es perfectamente explicable puesto que en dicho cociente influyen también los cambios de la T_4 que con menor intensidad se producen en estos pacientes. Los resultados obtenidos en nuestro estudio señalan que los pacientes con enfermedad intercurrente presentan un cociente inferior - en los diabéticos descompensados, sin que exista diferencia significativa al estimar la existencia o no de dicha enfermedad intercurrente, produciéndose un incremento, aunque - sin llegar a los valores normales, de dicho cociente durante el periodo de tratamiento. Estos hallazgos fueron -- también señalados en 1982 por Salmerón de Diego.

En nuestro estudio la edad no apareció como factor importante en estos trastornos hormonales, no resultando significativas ninguna de las comparaciones realizadas de estos pacientes descompensados y en tratamiento según dos -- subgrupos de edad (entre 20-50 años y mayores de 50 años).

Por el contrario los cambios de glucemia sí parecen influir en estas variaciones, pues aunque en los diabéticos con cifras de glucemia entre 150-250mg/dl y en los -- que tienen más de 250mg/dl existen cifras significativamente inferiores a las encontradas en los controles, en estos últimos el cociente es significativamente inferior - respecto a los que tienen glucemias entre 150-250mg/dl.

Estos hallazgos están en consonancia con las correlaciones entre dicho cociente y la glucemia, pues durante la fase de descompensación el coeficiente de regresión es negativo y significativo, mientras que durante el periodo de tratamiento se pierde la significación

TSH PLASMÁTICA Y DIABETES MELLITUS

Al igual que para las hormonas tiroideas los trabajos referentes a las alteraciones de la TSH han sido llamativos en el sentido de que la mayor parte de los autores encuentran cifras de TSH plasmática basales no elevadas (Schmitz, Ronchi, Salmeron de Diego etc.), pese a la existencia de marcada disminución de la T_3 . La explicación que le sugiere a Burguer este hecho corresponde a la posible existencia en estos pacientes de un trastorno en el proceso de retroregulación de la secreción de TSH o de una dificultad para la liberación de TRH hipotalámica. Precisamente en otros trabajos experimentales y en clínica humana, en los que se estudia la respuesta hipofisaria al estímulo con TRH en la situación diabética, se observó una menor respuesta a la liberación de TSH (Pastor, Leung, etc.).

- A) En nuestro estudio al igual que en apartados anteriores, hemos realizado comparaciones dependiendo de la existencia o no de enfermedad intercurrente, de la edad y de las cifras de glucemia de los pacientes. Hemos encontrado que en todos estos enfermos existen

descensos de la TSH, respecto a los controles, en las dos fases, tanto de descompensación como de tratamiento, pero solo resultaba significativo durante esta última fase. Cuando los diabéticos no presentaban enfermedad asociada los valores de TSH no experimentaron variaciones significativas respecto a los normales, pero cuando estos enfermos arrastraban algún tipo de patología intercurrente, las cifras de TSH se hacían significativamente más bajas que en los sujetos normales. De todas maneras hay que tener en cuenta que la liberación de TSH en el diabético sin enfermedad intercurrente no es normal, aunque se encuentra dentro de los límites normales, pues hay que pensar que al existir clara disminución de la T_3 plasmática la TSH debería estar elevada.

- B) Una vez más nos interesaba conocer si el factor edad de los pacientes podía ser determinante de variación de los niveles de TSH. En este sentido no se confirmó influencia de ningún tipo, pues, así como en la población normal la correlación entre edad y valores de TSH es positiva, al considerar dicha correlación en los diabéticos tanto en fase de descompensación como en tratamiento, se encontró un coeficiente de signo negativo, si bien sin significación estadística. Por otra parte el comportamiento de las líneas de regresión en las dos fases estudiadas de los pacien-

tes era practicamente similar. La consideración de los resultados vistos para la TSH basal, así como de la anomalia observada en la correlación de estas hormonas con la edad de los pacientes sugieren la posibilidad de que en la diabétes se pudieran producir alteraciones a nivel de la estructura hipotálamo-hipofisaria, las cuales podrian coadyuvar a las variaciones observadas en los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas. En este sentido al interpretar los posibles mecanismos patogénicos de estas variaciones, sobre todo en el caso de la T_4 , considerábamos estos eventuales cambios de la TSH. Para intentar definir mejor estos trastornos hipotálamo-hipofisários, se valoraron, como hemos recogido anteriormente las pruebas de liberación de TSH tras estímulo con TRH en un pequeño grupo de pacientes.

- C) Al comparar los niveles medios de TSH en los diabéticos descompensados con cifras de glucemia superiores e inferiores a 250mgrs/100ml no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos, si bien nos sigue llamando la atención la no elevación de los valores de TSH por encima de los límites de la normalidad en enfermos que tiene , sobre todo, cifras bajas de T_3 . Esta misma paradoja se observa también al considerar los valores medios de TSH en esos mismos subgrupos de pacientes ya en fase de tra

tamiento. De esta circunstancia, que coincide con los trabajos anteriormente apuntados de otros autores, se plantea efectivamente la probable existencia de alteraciones en la liberación de TSH relacionada con el grado de descompensación diabética, lo que en nuestras observaciones es también concordante con el comportamiento de la línea de regresión entre valores individuales de glucemia y sus correspondientes de TSH plasmática, pues aunque las correlaciones no alcanzaban la significación estadística en las dos fases estudiadas (descompensados y en periodo de tratamiento), dichas líneas sugerían una tendencia a niveles mayores de TSH durante el periodo de tratamiento.

La respuesta a la estimulación con TRH en estos pacientes durante la fase de descompensación fué claramente menor que la correspondiente a la población normal, habiendo mejorado dicha respuesta una vez instaurado tratamiento, si bien sin alcanzar los límites de la normalidad, lo que no es extraño puesto que la compensación metabólica aún no era definitiva. Por otra parte también se encontró que el pico de respuesta máxima aparecía con retraso en ambos grupos de pacientes, realizándose esta hacia los 30 minutos, hecho éste que también fué descrito por Salmerón de Diego en 1982.

Estos datos coinciden también con los resultados vistos

por autores como Marley en 1978 y Naeije en ese mismo año, en pacientes con diabetes tipo I, e igualmente con las observaciones más recientes de Kabadi en 1984 sobre diabéticos tipo II.

Es pues indudable la aparición en la descompensación -- diabética de trastornos en la secreción de la TSH hipofisaria y de cuyos posibles mecanismos se hablaba con mayor detalle en el capítulo de la introducción. Como allí se refería, se puede prácticamente descartar la posibilidad de alteraciones orgánicas de las células tirotropas hipofisarias, dada la variación de la respuesta hipofisaria a la TRH una vez mejorada la situación metabólica de los enfermos. Por otra parte no hay argumentos demostrativos suficientes que confirmen definitivamente la hipótesis que hacía referencia a variaciones en los niveles de sensibilidad de las células tirotropas a la acción del "feed-back" negativo de las hormonas tiroideas. En cambio es interesante mencionar que estudios realizados en ratas diabéticas - (Wilber 1981) demuestran niveles plasmáticos descendidos - del factor TRH hipotalámico. En el mismo estudio se refiere también que el contenido de TRH en la estructura hipotalámica es normal, lo cual indicaría que su síntesis no se alteraría en la situación diabética, pero sí su liberación. Naturalmente este hallazgo puede ser transcendental para explicar la patología de las variaciones apuntadas con la secreción de TSH hipofisaria.

CAPITULO 6°

CONCLUSIONES.

Después de la consideración de los resultados vistos en nuestras experiencias y de su contraste con los revisados en los trabajos de la literatura, con los cuales coinciden en gran medida se pueden extraer los siguientes puntos como conclusiones concretas:

1^a.- Durante la fase de descompensación metabólica en los enfermos con diabetes mellitus, se producen variaciones llamativas de los niveles de hormonas tiroideas plasmáticas destacando sobre todo el marcado descenso de la T_3 , y siendo menos ostensible la disminución de la T_4 .

2^a.- La consecución del equilibrio metabólico en estos

pacientes mediante el tratamiento adecuado (insulina o antidiabéticos orales) determina la tendencia a una normalización de los descensos apuntados previamente en las cifras de T_3 y T_4 , normalización - que comienza a realizarse hacia las dos semanas de la instauración del tratamiento.

- 3^a.- El factor fundamental de descenso de T_3 en la diabetes mellitus es el grado de descompensación metabólica, como se deduce de la existencia de correlación inversa y significativa ($r=-0.36$ y $p<0.05$) entre las cifras de glucemia en la fase de descompensación y las correspondientes de T_3 plasmática. La significación de esta correlación desaparecía en cambio en la fase de tratamiento insulínico.
- 4^a.- Al considerar la correlación antedicha para los niveles de T_4 , no se demostró significación estadística en ninguna de las dos fases, pero del hecho de que durante la descompensación el coeficiente de correlación tuviese signo negativo y en cambio fuese positivo en la fase de tratamiento, sugiere también la importancia del grado de descompensación metabólica como factor favorecedor del descenso de T_4 .
- 5^a.- El análisis de los valores medios de T_3 y T_4 en los subgrupos de pacientes establecidos según su edad y según la coexistencia de otro proceso clínico in

tercurrente permite concluir que el factor edad -- no es un factor determinante de las variaciones -- hormonales observadas. En cambio la concomitancia con la diabetes de otra enfermedad, puede contribuir a acentuar las modificaciones hormonales, sobre to do para la T_3 .

6^a.-- En congruencia con las variaciones de T_3 y T_4 en relación con el grado de desequilibrio metabólico, reflejado en los niveles de glucemia, se pudo comprobar que en la fase de descompensación existía -- correlación inversa significativa ($r=0'34$ y $p<0'05$) lo que apoya una vez más la influencia importante del grado de descompensación sobre los cambios tiroideos.

7^a.-- Por lo que se refiere al mecanismo patogénico prin cipal determinante en los diabéticos de la disminu ción de T_3 se puede apuntar a un trastorno en el -- proceso extratiroideo de transformación de T_4 a T_3 . Esto es congruente con las observaciones de los -- cambios del cociente T_3/T_4 , así como con otros hechos recogidos en la literatura entre los que destaca el hallazgo de cifras aumentadas de rT_3 en la diabetes descompensada.

8^a.-- En cuanto a la modificación de la T_4 no parece que dependa fundamentalmente de cambios de su sistema

de transporte en el torrente circulatorio, aunque en algunas circunstancias pueden producirse variaciones de este orden. Más bien hay que valorar que la disminución de la T_4 depende de alteraciones de los mecanismos de liberación desde la glándula tiroidea, alteraciones que podrían ser locales o derivar de cambios en los procesos de liberación de TSH hipofisaria.

- 9^o.-- En la fase de descompensación diabética el nivel medio de TSH basal no se modifica ostensiblemente respecto al nivel medio de la población normal. -- Este hecho es sin embargo, paradójico teniendo en cuenta la disminución concomitante de la hormona tiroidea en esta fase y sugiere la posibilidad de alteraciones en algún escalón del eje hipotálamo--hipófisis--tiroides.
- 10^o.-- Las correlaciones entre las cifras de glucemia y las correspondientes de TSH en las dos fases estudiadas no fueron significativas, pero del trazo de la línea de regresión se deducía la tendencia a niveles de TSH más bajos durante la fase de descompensación diabética, apoyando la idea apuntada en la conclusión anterior.
- 11^o.-- No se pudieron encontrar datos indicadores de una posible influencia del factor edad sobre los niveles de TSH. Por lo que se refiere a la coexistencia

de otras enfermedades intercurrentes, se debe admi
tir la posibilidad de que ejerciera algún influjo
sobre la tendencia a la disminución de TSH, pero -
sin ser esencial.

12º.- Los resultados obtenidos en la prueba de estimula-
ción con TRH confirma la idea de que la descompen-
sación metabólica inducida por la diabetes provoca
a nivel hipotálamo-hipófisis una dificultad, (rever-
sible tras el tratamiento insulínico) en la libera-
ción de TSH, cuyo mecanismo patogénico permanece -
aún sin aclararse, pero existiendo indicios sobre
la posibilidad de que dicha dificultad pueda deri-
var de trastornos a nivel de la neurona hipotalámi-
ca encargada de la secreción de TRH.

CAPITULO 7°

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- AHN C.M. and ROSEMBERG I.N.- Glucose dependence of -
Thyrotropin Stimulated Hormone formation.- Endocri--
nology 107: 1861, 1980.
- 2.-ALEXANDER CH. M., KAPTEIN E.M. and NICOLOF J. T.- Pa-
tern of recovery of thyroid indices associated with -
treatement of diabetes mellitus.- J.C. Endocrinology
Metabolism 54:362, 1982.
- 3.- ALEXANDER C.M., LUM S.M.C., RHODES J., BOARMAN C., -
NICOLOF J.T. and KUMAR D.- Rapid increase in both --
plasma fibronectin and serum triiodothyronine asso--
ciated with treatement of diabetic ketoacidosis.- J.

C. Endocrinology Metabolism 56:279, 1983.

- 4.- ALEXANDER W.D., HARRISON W.T., HARDEN R.M. and -----
KOUTRAS D.A.- The effect of total fasting of thyroid
function in men.- Metabolism 13:587, 1964.
- 5.-ARATAN-SPIRE S., WOLF B., PORTHA B., BAILBE D. and --
CZERNICHOW P.- Streptozotocin treatment at birth induces
a parallel depletion of thyrotropin-releasing hormo
ne and insulin in the rat pancreas during development.- Endocrinology 114:2369, 1984.
- 6.-ARATAN-SPIRE S., MOILANEN K. and CZERNICHOW P.- Post-
natal developmental pattern of thyrotropin releasing
hormone-degrading activity in rat plasma, hypothalamus
and liver: role of triiodothyronine.- J. Endocrinology 97:409, 1984.
- 7.- BALSAM A., and INGBARS H.- The influence of fasting,
diabetes and several pharmacological agents on the -
pathways of thyroxine metabolism in rat liver.- J. -
Clin. Invest. 62:415, 1978.
- 8.- BAUDHUIN P., BEAUFAY H., RAHMAN-LI Y., SELLINGER O.
Z., WATTIAUX R., JACQUES P. and DUVE C.- Biochem. J.
92:179, 1964.
- 9.- BASSIRI R. and UTIGER R.- Serum inactivation of the

- immunological and biological of the thyrotropin releasing hormone.- Endocrinology 91:657, 1972.
- 10.- BARON D.N.- Hypothyroidism and diabetes mellitus.- - Lancet 2:796, 1965.
- 11.- BASTOMSKY C., DAENT R. and TOLIS G.- Elevated serum concentration of thyroxine-binding globulin and cae-
rulo plasmin in maintained patients.- Clin. Biochem.
10:124, 1977.
- 12.- BHAGOVAR N.V.- Bioquimica, Nueva Editorial Interame-
ricana. Edición en es'añol de 1978.
- 13.- BELLABARBA D., INADA M., VARSANO-AHARON N. and STERLING
K.- Thyroxine transport and turnover in major non--
thyroidal illness.- J. C. Endocrinology Metabolism -
28:1023, 1968.
- 14.- BERMUDEZ F., SURKA M.I. and OPPENHEIMER J.H.- High -
incidence of decreased serum triiodothyronine concen-
tration in patients with nonthyroidal disease.- J. C.
Endocrinology Metabolism 41:27, 1975.
- 15.- BERSTEIN G. and OPPENHEIMER J.H.- Factors influen--
cing on the concentrations of free and total thyro--
xine in patients with nonthyroidal disease.- J. C. -
Endocrinology Metabolism 26:159, 1966.

- 16.- BERSON S.A. and YALOW R.S.- Quantitative aspects of iodine metabolism. The exchangeable organic iodine - pool and the rates of the thyroïdal secretion, peripheral degradation and fecal excretion.- J. C. Invest. 33:1533, 1954.
- 17.- BJORKAMN U. and EKHOLM R.- Effect of tunicamycin on thyroglobulin secretion.- Eur. J. Biochem. 125:585, 1982.
- 18.- BLASI F., FRAGOMELE F. and COVELLI I.- Mechanism of thyroxine formation from diiodothyrosine and p-hydroxy diiodophenylpyruvic acid.- Eur. J. Biochem. 5:215, - 1968.
- 19.- BLOCK M.B., NAKO M.E., STEINER D.F. and RUBENSTEIN A. H.- Circulating C-peptide immunoreactivity studies - in normal and diabetic patients.- Diabetes 21:1013 - 1972.
- 20.- BOLCK N.B., ROSENFELD R.L., NAKO M.E., STEINER D.F. and RUBENSTEIN A.H.- Sequential changes in beta cell function in insulin-treated diabetic patients assessed by c-peptide immunoreactivity.- N. England J. - Med. 288:1144, 1973.
- 21.- BOUCHER B. J.- Thyroid disease in young diabetics.- The Lancet 2:774, 1982.

- 22.- BOWERS C.Y., LEE K.L. and SCHALLY A. V..- A study on the interaction and L-triiodothyronine and the thyrotropin-releasing; effects of puromycin and cyclohexiimide.- Endocrinology 82:75, 1968.
- 23.- BOWERS C.Y., SCHALLY A.V. and ENZMANN F..- Porcine - thyrotropin releasing hormone is(pyro)glu-his-pro(NH₂)
.- Endocrinology 86:1143, 1970.
- 24.- BRANDT M., KEHLET H., HANSTEN J. and SKOVSTED L..- - Serum triiodothyronine and surgery.- Lancet 1:491, - 1976.
- 25.- BRAVERMAN L.E., DAUBER N.A. and INGBARD S.H..- Observations concerning the binding of thyroid hormones - in serum of normal subjects of varyng ages.- J. Clin. Invest. 45:1273, 1966.
- 26.- BRAVERMAN L.E., INGBAR S.H. and STERLING K..- Conversion of thyroxine(T₄) to triiodothyronine(T₃) in --- athyreotic human subjects.- J. Clin. Invest. 49:855, 1970.
- 27.- BRICKER N.S., and HLAD C.J..- Observations of the mechanism of the renal clearence of I¹³¹.- J. Clin. -- Invest. 34:1057, 1955.
- 28.- BRIGGS R.T., DRATH D.B., KARNOVSKY M.L. and KARNOVSKY

- M.J.- Localization of NADH oxidase on the surface hu
man polymorphonuclear leukocytes by a new cytochemical
method.- J. Cell. Biol. 67:566, 1980.
- 29.- BRIGHT G.M., BLIZZARD R.M., KAISER D.L. and CLARKE +
W.-Organ-specific autoantibodies in children with -
common endocrine diseases.- J. Pediatric. 100:8, --
1982.
- 30.- BROWN-GRANT K.- Extrathyroidal iodide concentrating
mechanism.- Physiol. Rev. 41:189, 1961.
- 31.- BRUMAN K.D., DIMOND R.C., HARVEY G.S., O'BRIAN J.T.
GEORGES L.P., BRUTON J., WRIGHT F.D. and WARTOFISKY -
L.- Glucose modulation of alterations in serum iodo
thyronine concentrations induced by fasting.- Metabo
lism 28:291, 1979.
- 32.- BURGER A., DINICHERT D., NICOD P., JENNY M., LEMAR+
CHAMBERAUD T. and VALLOTON M.B.- Effect of amiodaro
naon serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine,
thyroxine and thyrotropin.- J. Clin. Invest. 58:255,
1976.
- 33.- BRURGER A., NICOD P. and SUTER P.- Reduced active -
thyroid hormone levels in acute illness.- Lancet I:
653, 1976.

- 34.- BURGER A., MERKELBACH V. and BURGI V..- Pathways of thyroxine metabolism excluding monodeiodation.- "The low T_3 syndrome" pag. 49, de la academic press. ---- New York, 1981.
- 35.- BURGI V., WINPHEIMER C., BURGER A., ZAMBAUER W., --- ROSLER and LEMARCHAND-BERAUD T..- Changes of circulating thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine after radiografic contrast agents.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 43:1023, 1976.
- 36.- BUNNER D.L..- Thyroid hormone concentration in uncontrolled diabetes mellitus.- J. Intern. Med. 140:315, 1980.
- 37.- BURMAN K.D., DIMOND R.C., McGUIRE R.A., EARLL J.M., STRUM D. and WARTOFSKY L..- The effects of varying -- serum T_4 concentration on extrathyroidal production of T_3 , reverse T_3 and 3,3'- T_2 diiodothyronine.- Clin. Res. 24:270, 1976.
- 38.- BURR W.A., GRIFFITHS R.S., RANSDEN D.B., BLACK E.G., HOFFENBERG RR., MEINHOLD H. and WENZEL K.W..- Lancet 2:58, 1976.
- 39.- BURR W., CRIFFITHS R.S. and BLACK E.G..- Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations, after surgical operation.- Lancet 2:1277, 1975.

- 40.- CORCORAN A.C., TAYLOR R.D. and PAGE I.H.--Functional patterns in renal disease.- Ann. Int. Med. 28:560, - 1984.
- 41.-CARLSON H.E., DRENICK E.J., CHOPRA I.J. and HERSHMAN J.M.-- Alterations in basal and TRH-stimulated serum levels of thyrotropin, prolactin, and thyroid hormones .- J. Clin. Endocrinology Metabolism 45:707, 1977.
- 42.- CARTER J.M., HASTMAN C.J., CORCORAN J.M. and LAZARAUS L.-- Inhibition of conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with severe chronic illness.- Clin. Endocrinology 5:587, 1976.
- 43.- CARTER J.M., CORCORAN J.M., EASTMAN C.J. and LAZARAUS L.-- Effects of severe chronic illness on thyroid -- function.- Lancet 2:971, 1974.
- 44.- CAVALIERI R.R., STEIMBERG M. and SEARLE G.L.- Metabolic clearance rate of L-triiodothyronine in man: A - comparison of results by single injection and constant infusion methods.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 33:624, 1971.
- 45.- CHABAUD O., BOUCHILLOUX S. and FERRAND M.-- Caracterization isolement, et proprietees de glycosidases -- thyroïdiennes: Betagalactosidase, Beta-N-acetylglusaminidase and alfa-mannosidase.- Biochem. Biophys.

Acta. 227:154, 1971.

- 46.- CHOPRA I.J..- Nature, source and biologic significance of thyroid hormones in blood.-"The Thyroid" Werner S.C. and Ingbar S.H.(editors) 100, 1978.
- 47.- CHOPRA I.J., SOLOMON D.H. and BEALL G.N..- Radioimmunoassay for measurement of triiodothyronine in human serum.- J. Clin. Invest. 50:2033, 1971.
- 48.- CHOPRA I.J., SOLOMON D.H., CHOPRA V., YOUNG R.T. and CHUATECO G.N..- Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin hepatic cirrhosis: Evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 39:501, 1974.
- 49.-CHOPRA I.J., SACK J. and FISHER D.A..- Circulating -- 3,3'5' triiodothyronine(reverse T_3) in the human newborn.- J. Clin. Invest. 55:1137, 1975.
- 50.- CHOPRA I.J. and SMITH S.R..- Circulating Thyroid hormones and thyrotropin in adults patients with protein caloric-malnutrition.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 40:221, 1975.
- 51.- CHOPRA I.J., CHOPRA V., SMITH S.R., REZA M. and --- SOLOMON D.H..- Reciprocal changes in serum concentration

tions of 3,3',5' triiodothyronine(rT_3) and 3,3',5 -- triiodothyronine(T_3) in systemic illnesses.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 41:1043, 1975.

- 52.- CHOPRA I.J., WILLIAMS D.E., ORGIAZZI J. and SOLOMON D.H.:-- Opposite effects of dexamethasone on concentrations of 3,3',5' triiodothyronine and 3,3',5 triiodothyronine.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 41:911 1975.
- 53.- CHOPRA I.J.-- Extrathyroidal conversion of T_4 to T_3 - "in vitro": evidence that the reverse T_3 is a potent inhibitor of T_3 production.- Clin. Res. 24:426, 1976,
- 54.- CHOPRA I.J., CARLSON H.E. and SOLOMON D.H.-- Comparison of TSH-suppressive effects of various thyroid -- hormones in vitro.- Clin. Res. 24:270, 1976.
- 55.- CHOPRA I.J.-- A study of estrathyroidal conversion - of T_4 to T_3 in vitro.- Endocrinology 101:453, 1977.
- 56.- CHOPRA I.J., SOLOMON D.H., CHOPRA V., WU S.Y., FISHER D. and NAKAMURA Y.-- Pathways of metabolism of thyroid hormones.- Recent. Progress. Horm. Research. 34:521 Grep. R.(edit)Academic Press. New York 1978.
- 57.- CHOPRA I.J.-- A radioimmunoassay for measurement of 3' moniodothyronine.- J. Clin. Endo. Metabolism 51:

- 58.- CHOPRA I.J., SOLOMON D.H. and CHUA TECO G..- Inhibition of hepatic outer ring monodeiodination of thyroxine and 3,3',5' triiodothyronine by sodium salicylate.- Endocrinology 106:1728, 1980.
- 59.- CHOPRA I.J., GEOLA P., SOLOMON D.H. and MACIEL R..- 3',5' diiodothyronine in health and disease: Studies by a radioimmunoassay.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 47:1198, 1978.
- 60.- CHOPRA I.J., SACK J., and FISHER D.A..- 3,3',5' triiodothyronine(rT_3) and 3,3',5' triiodothyronine(T_3) - in fetal and adult sheep: studies of metabolic clearance rates, production rates, serum binding and thyroidal content relative to thyroxine.- Endocrinology 97:1080, 1975.
- 61.- CHOPRA I.J..- An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3,3',3' triiodothyronine(rT_3) in man.- J. Clin. Invest. 58:32, 1976.
- 62.- CHOPRA I.J., SOLOMON D. H., HEFNER H. and MORGENSTEIN A..- Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in non-thyroidal illnesses.- Ann Intern Med. 90:905, 1979.

- 63.- CHOPRA I.J., WU S.Y., NAKAMURA Y. and SOLOMON D.H..- Monodeiodination of 3,3',5 triiodothyronine(T_3) and 3,3',5' triiodothyronine(rT_3) to 3,3' diiodothyronine (T_2) in vitro.- Endocrinology 102:1099, 1978.
- 64.- CHOPRA I.J., CHOPRA V. and ORGIAZZI J..- Abnormalities of hypothalamo-hypophyseal-axis in patients with -- Grave's ophthalmopathy.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 37:955, 1973.
- 65.- CHRISTY M., GREEN A., CHRISTIAU B., KROMANN H. and -NERUP J..- Epidemiological studies in insulin-dependent diabetes mellitus.- Diabetes Care 2:127, 1979.
- 66.- CHOPRA I.J., CHUA TECO G.N., NGUYEN A.H. and SOLOMON D.H..- In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in thyroidal illnesses.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 49:63, 1979.
- 67.- COOPAN R. and KOZAK G.P..- Hyperthyroidism and diabetes mellitus.- Arch. Intern Med. 140:370, 1980.
- 68.- CROFT C.J. and PITT-RIVERS R..- Radioautographic studies of the initial site of formation of protein-bound in the rat thyroid gland.- Biochem. J. 118:311, 1970.
- 69.- CROXON M.S., HALL T.D. and NICOLOFF F..- Central inhibition of thyroid function by fasting.- Program. -

Ann. Meet. Endocrin. Soc. 58th p.98, 1976.

- 70.- CROXON M.S. and IBERTSON H.K..- Low serum triiodothyronine and hypothyroidism in anorexia nervosa.- J. - Clin. Endocrinology Metabolism 44:167, 1977.
- 71.- DISTEFANO J.J. and FISHER D.A..- Peripheral distribution and metabolism of thyroid hormones.- "The Thyroid" Physiology and treatment of disease. pag. 47. Hersman J.M. and Gray G.A.(edit.) Peragmo Press Oxford 1979.
- 72.- DANIEL J., POSTELLON C., BECKER D., and FOLEY T..- - Alterations in triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations in newly diagnosed patients with juvenile diabetes mellitus.- Diabetes 27:498, - 1978.
- 73.- DEGROOT L.J. and HOYE K..- Dexamethasone suppression of serum T_3 and T_4 .- Clin. Endocrinology Metabolism 42:976, 1976.
- 74.- DEGROOT L.J. and DAVIS A.M..- Studies on the biosynthesis of iodothyrosines: a soluble thyroidal iodide-peroxidase tyrosine-iodase system.- Endocrinology - 70:492, 1962.
- 75.- DOLE V.P..- A relation between non-sterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.- J. -

Clin. Invest. 35:150, 1956.

- 76.- DOLVA L. and HANSEN K.F.- Thyrotropin-releasing hormone: distribution and actions in the gastrointestinal tract.- Scand. J. GASTROENTEROL. 17:705, 1982.
- 77.- DRASH A.L.- Metabolic disorder in: Vaughan V.C., -- McKay R.J. and Berham R.E.(edit) Nelson, textbook of pediatric. Philadelphia 1979, pag. 1594.
- 78.- DUMONT J.E. and LAMY F.- The regulation of thyroid cell metabolism, function, growth and differentiation .- "The Thyroid Gland" De Vissxher(edit). Raven Press New York, 153, 1980.
- 79.-DUICK, D.S., WARREN D.W., NICOLOF J.T., OTIS C.L. and CROXON M.S.- Effect of single dose dexamethasone on the concentration of serum triiodothyronine in man.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 39:1151, 1974.
- 80.- DUNTAS L., GRAU R., KERNER W. and LOOS V.- Studies in peripheral thyroid hormone conversion during treatment of diabetic coma.- Acta Endocrinol. supp. 234: :25, 1980.
- 81.- EDELHOCH H.- The structure of thyroglobulin and its role in iodination.- Recent. Prog. Horm. Res. 21:1, 1965.

- 82.- EDELHOCH H., CARLOMAGNO M.S. and SALVATORE G..- Iodine and structure of thyroglobulin.- Arch. Biochem. - Biophys. 134:264, 1969.
- 83.- EDELHOCH H. and ROBBINS J..- Thyroglobulin: chemistry and biosynthesis.- "the Thyroid" Wermer S.C. and Ingbard S.H. 62, 1978.
- 84.-EKHOLM R., ENSTROM G. and ERICSON L..- Exocytosis of protein into de thyroid follicle lumen: an early effect of TSH.- Endocrinology 97:337, 1975.
- 85.- EKHOLM R.- Iodination of thyroglobulin-an intracellular or extracellular process.- Mol. Cell. Endocrin. 24:141, 1981.
- 86.- ELLER M., SILVER L., and YOHALEM S.B..- The treatment of toxic nodular goiter with radioactive iodine: Ten years experience with 436 cases. Ann. Intern. Med. 52:976, 1960.
- 87.- EMERSON C.H. and UTIGER R.D..- Hyperthyroidism and excessive thyrotropin secretion.- N. Engl. J. Medical 287:328, 1972.
- 88.- ENGLER D., SCANLON M.F. and JACKSON I.M.D..- Thyrotropin-releasing hormone in the systemic circulation of the neonatal rat is derived from the pancreas and

other extraneural tissues.- J. Clin. Invest. 67:800
1981.

- 89.- ENGLER D. , DONALSON E.B., and STOCKIGT J.R..- Hyperthyroidism without triiodothyronine excess: An effect of severe nonthyroidal illness.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 46:77, 1978.
- 90.- ESCOBAR F., MONEALE G., JOLIN T. and LOPEZ QUIJADA U..- Effects of small doses of thyroid hormones on thyroid weight in hypothyroid rats.- Endocrinology 83:41, 1968.
- 91.- FABER J., KIRKEGARD C., LUMHOLTZ I.B., NIELSEN K.S. and FRISS.- Measurement of serum 3',5' diiodothyronine and 3,3' diiodothyronine concentrations in normal subjects and in patients with thyroid and nonthyroid disease: Studies of 3',5' diiodothyronine metabolism.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 48:611, 1979.
- 92.- FARRERAS P. and ROZMAN C..- "Medicina Interna" tomo II, 1978.
- 93.- FEDERMAN D.D., ROBBINS J. and RALL L..- Effects of methyltestosterone on thyroid function, thyroxine metabolism and thyroxine binding protein.- J. Clin. Invest. 37:1024, 1958.
- 94.- FEELY L., Isles T..- Screening of thyroid dysfunction

in diabetics.- Brit. Med. J. 1:1678, 1979.

- 95.- FELTS J.H., MESCHAN I. and ODDITE T.H.- Assay of thyroid function in diabetes mellitus.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 19:330, 1959.
- 96.- FISHER D.A., DUSSAULT J.H., HOBERL C.J. and LAM R.M.- Serum and thyroid gland triiodothyronine in the human fetus.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 36:397, 1975.
- 97.- FISHER A.G., SCHULTZ A.R. and OLINER L.- Distribution of monoamino-oxidase in the thyroid gland.- Endocrinology 82:1098, 1968.
- 98.- FISHER A.G. and LEE H.- Xantine-oxidase from bovine thyroid glands.- Life. Sci. 12:267, 1973.
- 99.- FISHER D.A. and ODELL W.D.- Acute release of thyrotropin in the newborn.- J. Clin. Invest. 48:1670, 1969.
- 100.- FISHER D.A. Thyroid physiology and function test in infancy and childhood.- "The Thyroid" Werner S.C. -- and Ingbar S.H.(edit). Harper-Row Publ. New York, 382, 1978.
- 101.- FISHER D.A. and ODDIE T.H.- Thyroxine secretion rate during infancy: effect of estrogen.- J. Clin. Endocri

nology 23:811, 1963.

- 102.- FUKUDA H., YASUDA N. and GREER M..- Acute effects of thyroxine triiodothyronine and iodide on thyrotropin secretion.- Endocrinology 97:924, 1975.
- 103.- ~~SABIG~~ T.G. and BABIOR B.M..- The O_2 forming oxidase responsible for the respiratory burst in human neutrophils. Properties of the solubilized enzyme.- J. Biol. Chem. 254:9070, 1979.
- 104.- GANSTEDT A., JARNEROR G. and KAGEDAL B..- Corticosteroids and thyroid function.- Acta Med. Scand. 205: - 379, 1979.
- 105.- GANZ K. and KOZAK P..- Diabetes mellitus and primary hypothyroidism.- Arch. Intern. Med. 134:430, 1974.
- 106.- GAVIN L., CASTLE J., McMAHON P., MARTIN P., HAMND H. and CAVALIERI R..- Extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,3',5' triiodothyronine(rT_3) and to 3,3', 5 triiodothyronine (T_3) in humans.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 44:733, 1977.
- 107.- GAVIN L.A., HAMOND J.N., CASTLE J.N. and CAVALIERI R..-3,3' production, a major pathway of peripheral iodothyronine in man.- J. Clin. Invest. 61:1276, 1978.
- 108.- GAVIN L.A., McMAHON F. and MOELLER M.A..- A discordan

- te response between T_3 production and hepatic T_4 -5' deiodinase activity consequent to glucose refeeding.- Clin. Res. 29(2):291, 1981.
- 109.- GAVIN L.A., McMAHON F.A. and MOELLER M.- The mechanism of impaired T_3 production from T_4 in diabetes.- Diabetes 30:694, 1981.
- 110.- GEIGY.- Tablas científicas. Sexta edición, 1965.
- 111.- GEOLA F., CHOPRA I.J. and GEFNER D.- Patterns of -3,3',5 triiodothyronine monodeiodination in hypothyroidism and nonthyroid illness.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 50:336, 1980.
- 112.- GERSENGORN M.C., LARSEN P.R. and ROBBINS J.- Radioimmunoassay for serum thyroxine-binding-globulin: results in normal subjects and in patients with hepatocellular carcinoma.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 42:907, 1976.
- 113.- GILANI B.B., MCGILLIVRAY M.D., VOORHESS M.D., MILLS B.J., RILEY W.J. and McLAREN N.K.- Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in children.- The J. of Pediatrics vol. 105, n°2:218, 1984.
- 114.- GOLFINE I.D.- Insulin receptors and the site of ---

- action of insulin.- Life Sci. 23:2639, 1978.
- 115.- GONZALEZ C., MONTOYA E. and JOLIN T.- Effect of estreptozotocina-diabetes on the hypothalamic-pituitary-axis in the rat.- Endocrinology 107:2099, 1980.
- 116.- GRAY R.S., IRVINE W.J., TOFT A.D., SETH J., CAMERON H.D. and CLARKE B.F.- Unrecognized thyroid failure in diabetes mellitus.- J. Clin. Lab. Immunol. 2:221, 1979.
- 117.- GRAY R.S., BORSEY D.Q., SETH J., HERD R. and BROWN N.- Prevalence of subclinical thyroid failure in -- insulin dependent diabetes.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 50:1034, 1980.
- 118.- GRAY R. S., HERD R. and CLARKE B.- The clinical features of diabetic with coexisting autoimmune thyroid diasease.- Diabetologia 20:602, 1981.
- 119.- GRAY R.S., DUNCAN L.J.P. and CLARKE B.F.- Seasonal onset of insulin dependent diabetes in relation to - sex age at onset.- Diabetologia 17:29, 1979.
- 120.- GREEN W.L.- Mechanism of actions of antithyroid --- compounds.- "The Thyroid" Werner S.C. and Ingbar S.H. (eidt), pag. 77, 1978.
- 121.- GREENBERG A.H., CZERNICHOW P., REBA R.C., TYSOL J. -

- and BLIZZARD.- Observations on the maturation of thyroid function in early fetal life.- J. Clin. Invest. 49:1790, 1970.
- 122.- GRIFFITHS E.C., KELLY J.A. and JEFFCOATE S.L.-Further studies on the inactivation of thyrotropin-releasing hormone(TRH) by rat hypothalamus.- Acta Endocrinol. (Copenh) 93:385, 1980.
- 123.- GROSS J. and PITT-RIVERS R.- The identification of 3,5,3' triiodothyronine in human plasma.- Lancet I: 439, 1952.
- 124.- HAMADA S., NAKAGAWA T., MORI T. and TORIZUKA K.- -- Reevaluation of thyroxine binding and free thyroxine in human serum by paper electroforesis and equilibrium dialysis and a new free thyroxine index.- J. - Clin. Endocrinology Metabolism 31:166, 1970.
- 125.- HANSEN J.M., SKOVSTEDT L. and SIERSEBAEK-NIELSEN K.- Age dependent changes in iodine metabolism and thyroid function.- Acta Endocrinol. 79:60, 1975.
- 126.- HARRIS A.R., FANG S.L., VAGENAKIS A.G. and BRAVERMAN L.E.- Effect of starvation nutrient replacement and hypothyroidism on in vitro hepatic T_4 to T_3 conversion in the rat.- Metabolism 27:1680, 1978.
- 127.- HARVEY R.- Serum thyroxine binding globulin in ser-

- riously ill patients.- Lancet I:208, 1971.
- 128.- HECHT A. and GERSHBERG H.- Diabetes mellitus and pri
mary hypothyroidism.- Metabolism 17:108, 1968.
- 129.- HERMAN J., RUSCHE H.J. and KROLL H.J.- Free T_3 and
 T_4 serum levels in old age.- Horm. Metab. Res. 6:239
1974.
- 130.- HERSMAN J.M., CRAANE T.J. and COLWELL J.A.- Effect
of sulfonylurea drugs on the binding of triiodothyro
nine and thyroxine to thyroxine binding globulin.- -
J. Clin. Endocrin. Metab. 28:1605, 1968.
- 131.- HERSMAN J.M. and KANERDING K.- Endocrinology 83:74,
1968.
- 132.- HESCH R.D.- Conversion of thyroxine: the central --
process for thyroid hormone action.- "the low syndro
me" pp. 1, Hesch R.D.(edit) Academic Press.London, 1981.
- 133.- HOLLANDER D.S., SCOTT R.L. BURGESS J.A., RABINOWITZ
D., MERIMEE T.J. and OPPENHEIMER J.H.- Free fatty -
acids: A posible regulator of free thyroid hormone -
levels in man.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 27:
1219, 1967.
- 134.- HUNTON R.B., WELLS M.V. and SKIPPER E.W.- Hypothy---
roidism in diabetics treated with sulphonylurea.- ---
Lancet II:449, 1965.

- 135.- INADA M. and STERLING K.- Thyroxine turnover and -- transport in Laennec's cirrhosis of the liver.- J. - Clin. Invest. 46:1275, 1967.
- 136.- INADA M., OKABE J., KAZAMA Y., TAKAYAMA H. and TORIZUKA K.- Thyroxine turnover and transport in diabetes -- mellitus.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 36:590, 1973.
- 137.- INADA M. and KASAGI K.- Stimulation of thyroxine triio dothyronine distribution and of the conversion rate - of thyroxine of triiodothyronine in man.- J. Clin. -- Invest. 55:1337, 1975.
- 138.- INGBAR S.H. and FREINKEL N.- Simultaneous stimulation of rates of thyroxine degradation and thyroid hormo- ne synthesis.- J. Clin. Invest. 34:808, 1955.
- 139.- INGABR S.H.- Prealbumin: A thyroxine binding protein of human serum.- Endocrinology 63:256, 1958.
- 140.- INGENBLEEK Y and BECKERS C.- Triiodothyronine aad -- thyroid stimulating hormone in protein calorie mal-- nutrition in infants.- Lancet II:845, 1975.
- 141.- IZUMI M. and LARSEN P.R.- Triiodothyronine, Thyroxine and iodine in purified thyroglobulin from patients -- with Grave's disease.- J. Clin. Invest. 59:1105, 1977.

- 142.- JANNI A., D'AZZO G., CRAXI A., MAROZZI P., LIPUMA M. and PINZALLO G..- Clinical effects of low T_3 on liver function.- "The Low T_3 syndrome" pp.171, Hesch - R.D.(edt). New York 1981.
- 143.- JENNINGS A.S., FERGUSON D.C. and UTIGER R.D..- Regulation of the conversion of thyroxine to triiodothyronine in the perfused rat liver.- J. Clin. Invest. 64:1614, 1979.
- 144.- JARNEROT G..- The thyroid in ulcerative colitis and Crohn's disease.- Tesis doctoral, Linkoping 1974.
- 145.- JERSILD C..- The HLA system and inherited deficiencies of the complemento system.- Transplant Rev. 32: 43, 1976.
- 146.- JONES M.K., JOHN R. and JONES G.R..- The effect of oxprenolol-acebutolol on thyroid hormones in hyperthyroid subjects.- Clin. Endocrin. 13:343, 1980.
- 147.- JOSLIN E.P..- The treatement of diabetes mellitus.-- Lea and Febiger(edt). pp. 641, Philadelphia.
- 148.- KABADI U.M..- Impaired pituitary thyrotrophic function in uncontrolled type II diabetes mellitus: Normalization on recovery.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 59:521, 1984.

- 149.- KABADI U.M. and FREEMACHANDRA B.N.- Decreased serum 3,5,3' triiodothyronine(T_3) and increased serum 3,5' 3' triiodothyronine(rT_3) in uncontrolled diabetes -- mellitus.- 62nd Annual Meeting of the Endocrine Society. Abstract 214.
- 150.- KAPTEIN E., GRIEB D., SPENCER C., WHEELER W. and --- NICOLOF J.- Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical on thyroidal illnesses.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 53:764, 1981.
- 151.- KAPTEIN E.M., ROBBINSON W.J., GRIEB D.A. and NICOLOF J.T.- Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine - and reverse triiodothyronine kinetics in low thyroxine state of acute nonthyroidal illness.- J. Clin. -- Invest. 69:526, 1982.
- 152.- KAWANO H., DAIKOKY S. and SAITO S.- Location of thyrotropin releasing hormone-like immunoreactivity in rat pancreas.- Endocrinology 112:951, 1983.
- 153.- KNIGGE K.M. and SCHOCK D.- Characteristics of the -- plasma TRH-degrading enzyme.- Neuroendocrinology 19: 2277, 1975.
- 154.- KOZAK G.P.- Diabetes and other endocrinological disorders.- "Joslin's diabetes mellitus", Marhal A., - White P., BRADLEY R.F.(edt) Philadelphia, pp. 671, - 1971.

- 155.- KREINER F., JETT M. and KNOWLES H.C.:-- Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus.- Diabetes 14:740, 1965.
- 156.- LEUNG Y, GUANSING A.R., ALJOUNI K., HAGEN T.C., ---- ROSENFELD P.S. and BARBORIAK J.J..- The effect of hypoglycemia and hypothalamic thyrotropin-releasing hormone(TRH) in rat.- Endocrinology 97:380, 1975.
- 157.- LIFSCHITZ B.M., DEFESI C.R. and SURKS I..- Thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in the euthyroid rat: Dose-response, time-course and demonstration of partial refractoriness to a second dose -- of thyrotropin-releasing hormone.- Endocrinology 102: 1776, 1978.
- 158.- LOLA V.R., RENGSIYAKUL A.R.S. and CHABLANDI V..- Blunting of TSH response to thyrotropin release hormone (TRH) in children with diabetic ketoacidosis.- Diabetes 31, suppl. 2, 85-A, 1982.
- 159.- LOOS V., KERNER W., MAILLER V. and PFEIFER E.P..- -- Alterations in peripheral thyroid hormone conversion during treatment of diabetic coma.- Act. Endocri. - suppl. 225:368, 1979.
- 160.- LUTZ H., GREGERMAN R.J. and SPAULDING S.G..- Thyroxine binding proteins, free thyroxine and thyroxine turn-

over interrelationships during acute effects of infections illness in man.- J. Clin. Endocrin. Metabolism 35:230, 1972.

- 160.- McFARLANE I.A., SHEPPARD M.C., GILBEY S., BLACK E.G. and WRIGHT A.D.- Thyroid stimulating hormone secretion in type I(insulin-dependent) diabetic patients: influence of metabolic control.- Diabetologia 23:471 (abstract), 1982.
- 161.- MADSBAD S., LAURBERG P., WEEKW J., ORSKOV H., FABER O.K., BINDER CH., KRAUP T. and REGEUR L.- Very early changes in circulating T_3 and rT_3 during development of metabolic derangement in diabetic patients.- Act. Med. Scand. 209:385, 1981.
- 162.- MAGUIRE S.R., DONNHEY A. and CULLEN M.J.- The effect of thyrotoxicosis and hypothyroidism on extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in man.- "The Thyroid Research", Excerpta medica. Robbins J. and Braverman L.E.(edt) Amsterdam, p.259, 1976.
- 163.- MAXON H.R., KREINES K.W. and GOLDSNITH R.E.- Long-term observations of glucose tolerance in thyrotoxic patients.- Arch. Intern. Med. 135:1477, 1975.
- 164.- MAYFIELD R.K., SAGEL J. and COLWELL J.A.-Thyrotoxicosis without elevated serum triiodothyronine levels

- during diabetes ketoacidosis.- Arch. Intern. Med. 140: 408, 1980.
- 165.- MIRAKIAN J., CUDWORTH A.G., BOTTAZO G.F., RICHARDSON C.A. and DONIACH D.- Autoimmunity to anterior pituitary cell and the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus.- Lancet I:755, 1982.
- 166.- MIYAI K., YAMAMOTO T., AZIKIZAWA K., ISHIBASHI K. and KUMAHARA V.- Serum thyroid hormones and thyrotropin in anorexia nervosa.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 40:334, 1975.
- 167.- MONTOYA E., GONZALEZ C., LAMAS L., and JOLIN T.- -- Changes on the hypothalamo-pituitary-thyroid axis in streptozotocin-diabetics rats during adaptation to a low iodine diet.- Acta. Endocrin.(Copenh) 88:721, -- 1978.
- 168.- MORLEY J.E., KLEIN C., KALK W.J., SAFFER D., DISTILLER L.A. and SEFTTEL H.C.- Pituitary responsiveness to thyrotropin releasing hormone in insulin-dependent diabetes mellitus.- Horm. Metab. Res. 10:231, 1978.
- 169.- MORLEY J.E., LEVIN S.R., PEHELEVANIAN M., ADACHI R., PEKARY A.E. and HERSHMAN J.M.- The effects of thyrotropin releasing hormone on the endocrine pancreas.- Endocrinology 104:137, 1979.

- 170.- MOSHANG T., PARKS J.S., BAKER L., VAIDYA A., UTIGER R.D., BONGIOVANNI A.M. and SNYD R P.J..- Low serum triiodothyronine in patients with anorexia nervosa.- J. Clinical Endocrinology Metabolism 40:470, 1975
- 171.- MOSNY D., HEINEN E., HERMAN J. and HAFNER D..- The - influence of streptozotocine induced diabetes mellitus on the conversion of T_4 to T_3 in rat liver microsomal fraction.- Acta Endocrin.(suppl. kbh) 96:181, 1981.
- 172.- MUNLHAUSER I., SCHERNTHANER G., PRAGER R. and MULLER M..- The thyroid hormone abnormalitis and metabolic control(HbA_1) in type I and type II diabetes mellitus .- Acta Endocrin. suppl. 234:24, 1980.
- 173.- NABARRO J.D., MUSTAFFA B.E., MONIS D.V. and WOLFART M.J..- Insulin deficient diabetes.- Diabetologia 16: 5, 1979.
- 174.- NAEIJE R., GOLSTEIN J., CLAMECK M. and MEINHOL D.H. .- A low T_3 syndrome in diabetic ketoacidosis.- Clin. Endo. 8:467, 1978.
- 175.- NAGATAKI S. and INGBAR J.H..- Relation between qualitative and quantitative alterations in thyroid hormone syntesis induced by varyng doses of iodide.- Endocrinology 74:731, 1964.
- 176.- NAKAMURA Y., CHOPRA I.J. and SOLOMON D.H..- An asses

- ment of the concentration of acetic acid propionic - acid derivates of 3,5,3' triiodothyronine in human - serum.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 46:91, 1978.
- 177.- NATAF B.M., CHAIKOFF I.L.- The effect of insulin on iodine metabolism of fetal thyroid gland in organ -- culture.- Biochem. Biophys. Acta 111:422, 1965.
- 178.- NEUHANS K., BAUMAN G. and WALSER H.- Serum thyroxine and thyroxine bindings proteins in cronic renal failu re with aout nephrosis.- J. Clin. Endocrinology Meta bolism 41:395, 1975.
- 179.- NEUFELD M., McLAREN N.K. and BIZZARD R.M.- Two types of autoimmune Adison's disease asociated with dife-- rent polyglandular autoimmune(PGA) syndromes.- Medi cine 60:355, 1981.
- 180.- NEUFELD M., McLAREN N.K., RILEY W.J., LEZOTTE D.C., McLAUGHIN J.V., SIDVERSTEIN J. and ROSENBOOM A.L.- Islet cell and other argan-specific antibodies in -- U.S. caucasians and blacks with insulin dependent -- diabetes mellitus.- Diabetes 29:589, 1980.
- 181.- NICOLOF J.T., LOW J.C., DUSSAULT J.H. and FISHER D.A. .- Simultaneus measurements of thyroxine and triiodo thyronine peripheral turnover kinetics in man.- J. - Clin. Invest. 51:473, 1972.

- 182.- NICOLOF J.T.- "The Thyroid" Werner S.C. and INGBAR S.H.(edt) Harper Row Publ. New York 88, 1978.
- 183.- NICOLOF J.T.- Thyroid hormone transport and metabolism: pathophysiologic implications.- "The Thyroid" Werner S.C. and Ingbar S.H.(edt) 88, 1978
- 184.- NOMURA S., PITTMAN C.S., CHAMBERS J.B., BUCK M.W. -- and SHIMIZU T.- Reduced peripheral conversion of -- thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis.- J. Clin. Invest. 56:643, 1975.
- 185.- OLSEN T., LAURBERG P. and WEEKE J.- Low serum triiodothyronine and high serum reverse triiodothyronine - in old age: An effects of disease no age.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 47:1111, 1978.
- 186.- OPPENHEIMER J. SQUEF R. and SURKS M.- Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium -- dialysis and electrophoretic techniques,- Alterations in nonthyroidal illness.- J. Clin. Invest. 42:1769.
- 187.- OPPENHEIMER J and WERNER S.C.- Effect of prednisone on thyroxine binding proteins.- J. Clin. Endocrinology metabolism 26:715, 1966.
- 188.- OPPENHEIMER J.H., HAROLD L., SCHATZ H.L., MARIASH - C.N. and KAISER F.E.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 54:757, 1982.

- 189.- ORTIZ CARO J., GONZALES C. and JOLIN T..- Efectos de la diabetes sobre los niveles plasmáticos de GH, TSH, T_3 y T_4 a distintos tiempos del día.- Endocrinologia 30:166, 1983.
- 190.- PASTOR R.M. and JOLIN T..- Peripheral metabolism and secretion rate of thyrotropin in streptozotocin-diabetic rats.- Endocrinology 112:1454, 1983.
- 191.- PERICAS I., JOLIN T..- The effect of streptozotocin diabetes on the pituitary-thyroid axis on goitrogen treated rat.- Acta Endocrin.(Copenh) 86:128, 1977.
- 192.- PILKIS S.J. and PARK C.R..- Mechanism of action of - insulin.- Annu. Rev. Pharmacolo. 14:365, 1974.
- 193.- PITTMAN C.S., SUDA A.K., CHAMBERS J.B., McDANIEL H.G. RAY G.Y. and PRESTON B.K..- Abnormalities of thyroid hormone turnover in patients with diabetes before and after insulin therapy.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 48:854, 1979.
- 194.- PITTMAN C.S., SUDA A.K., CHAMBERS J.B. and RAY G.Y. .- Impaired 3,5,3' triiodothyronine production in -- diabetic patients.- Metabolism 28:333, 1979.
- 195.- PITTMAN C.S., CHAMBERS J.B. and READ V.H..- The extrathyroidal conversion rate of thyroxine to triiodo thyronine in normal man.- J. Clin. Invest. 50:1187,

1971.

- 196.- PITTMAN C.S., SHMIZU T., NURGER A. and CHAMBERS J.B.
.- The monodeiodinative pathways of thyroxine metabolism 3,5,3',5' tetraiodothyronine acid turnover in - normal and fasting subjects.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 50:712, 1980.
- 197.- PORTNAY G.I., O'BRIAN J.T., BUSH J., VAGENAKIS A.G.
AZIZI F., ARKY R.A., INGBAR S.H. and BRAVERMAN L.E.
.-The effect of starvation on the concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine in serum - and on the response to TRH.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 39:191, 1974.
- 198.- POSTELLON D.C., BECKER D.J. and FOLEY T.P..- Alterations in triiodothyronine(T_3) and reverse triiodothyronine(rT_3) concentrations in newly diagnosed patients with juvenile diabetes mellitus.- Program of 38th Annual Meeting of the American Diabetes Association, Boston, 498(abstract 271), 1978.
- 199.- POSTELLON C.S. and FOLEY T.P..- Alterations in triiodothyronine in newly diagnosed patients with juvenile diabetes mellitus, abstracted.- Diabetes 27:498, 1978.
- 200.- RAIJ L. and MICHAEL A.F..- Immunofluorescence studies

of thyroid gland in diabetes mellitus.- Lancet March 21, 1981.

- 201.- RE R.N., KOURIDES I.A., RIDGWAY E.C., WEINTRAUB B.D. and MALOOF B.D.- Glucocorticoid effect on TSH and - prolactin secretion.- Clin. Res. 22:347 A, 1974.
- 202.- RILEY M., McLAREN N. and ROSENBLOOM A.- Thyroid disease in young diabetics.- Lancet August 28, 1982.
- 203.- RONCHI E., BARABTANI E., FUGAZA F. and MIDIGNANI R.- TSH pituitary response to TRH in diabetic patients.- Acta Endocrin. supp. 243, abst. 476, 1981.
- 204.- ROTHENBUCHNER G.U., LOOS W., KIESSLING W.R., BIRK J. and PFEIFER E.F.- The influence of total starvation on the pituitary-thyroid-axis in obese subjects.- -- Acta Endocrin. supp. 173:144, 1973.
- 205.- RUBENSTEIN H.A., BUTLER V.P. and WERNER S.C.- Progressive decrease in serum triiodothyronine concentrations with human aging: Radioimmunoassay following - estraction of serum.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 37:247, 1973.
- 206.- RUBIO PEREZ P., DURAN ESCRIBANO A., GALLARDO LOPEZ J. y SANCHEZ SANCHEZ M.L.- Variaciones hormonales tiroi_{deas} concomitantes con la edad en la población normal .-I: niveles de T₃ en plasma.- Revista Clinica Española

- 155:175, 1979.
- 207.- RUBIO PEREZ P., DURAN ESCRIBANO A., GALLARDO J. y --
SANCHEZ M.L..- Variaciones de hormonas tiroideas con
comitantes con la edad en la población normal II: ni
veles de T_4 en plasma.- Revista Clínica Española 155:
179, 1979.
- 208.- RUBIO PEREZ P., DURAN ESCRIBANO A., GALLARDO LOPEZ J.
y SANCHEZ SANCHEZ M.L..- Variaciones de hormona tiroi
deas concomitantes con la edad en la población normal
III: niveles de TSH en el plasma.- Revista Clínica -
Española 155:163, 1979.
- 209.- RUBIO PEREZ P., DIAZ FERNANDEZ A., VILLA CANELA T.,
SANCHEZ SANCHEZ M.L., BUTRON VILLA R. y ESPINOS PEREZ
D..- Metabolismo hidrocarbonado y estados de hiper--
función tiroidea. Modificaciones de los niveles de -
insulina plasmática antes y despues del tratamiento
de la tirotoxicosis.- Revista Clínica Española 146:-
149, 1977.
- 210.- RUPP J.J., DIGEORGE A.M. and PASCHKIS K.E..- Hypothy
roidism and diabetes mellitus.- Diabetes 4:393, 1965.
- 211.- SAITO S., ABE K., NAGATA N., TAKANA K., NAKAMURA E.-
KANEKO T..- Evaluation of pituitary function by use
of LH-releasing hormone and thyrotropin releasing hor
mone.- En Hypothalamic Hypophysiotropic hormones: --

- Physiological and Clinical studies, Gual C. and Rosemberg E., Excerpta Medica, pag. 276, 1973.
- 212.- SALMERON DE DIEGO J..- Función pancreática y hormonas tiroideas.- Medicina Clínica 81:51, 1983.
- 213.- SALMERON DE DIEGO J..- Efectos de la diabetes mellitus sobre la fisiología tiroidea.- Tesis Doctoral, - Madrid 1982,(Universidad Complutense de Madrid).
- 214.- SALMERON DE DIEGO J..- Valoración del eje hipotálamo hipófisis-tiroides en la diabetes mellitus tipo I, - antes y después del tratamiento con insulina.- Medicina Clínica 83:326, 1984.
- 215.- SAMUELS H.H., TSAU J.S. and CINTRON R..- "Thyroid hormone action: A cell-culture system responsive to physiological concentrations of thyroid hormones".- --- Science 181:1253, 1973.
- 216.- SATO K. and ROBBINS J..- Glutathione deficiency induced by cystine and/or methionine deprivation dose not affect thyroid hormone deiodation in cultured rat hepatocytes and monkey hepatocarcinoma cells.- Endocrinology 1981.
- 217.- SATO K. and ROBBINS J..- Thyroid hormone metabolism in primary cultured rat hepatocytes.- J. Clin. Invest. 68:475, 1981.

- 218.- SAUNDES J., HALL S.E.H. and SONKSEN P.H..- Thyroid - hormones in insulin requering diabetes before and after treatement.- Diabetologia 15:29, 1978.
- 219.- SCHERTHANER G., SPONA S., LUDWIG H. and BIEGLMAYER CH.
.- Pituitary function in type I diabetes: abnormal - growth hormone response to thyrotropin releasing hormene.- Diabetologia 15:269, 1978.
- 220.- SCHMITT B., REIDARSON A.B., LAURBERG P. and WEEKE J.
.- Triiodothyronine and carbohydrates metabolism in juvenile diabetics.- Acta Endocrin. supp.277:65, 1979.
- 221.- SCHIMMEL M., and UTIGER R.D..- Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones.- Ann. Intern. Med. 87:760, 1977.
- 222.- SCHATZ D.L., SHEFFARD R.H., PALTER H.C. and JAFFRI M.
H..- Thyroid function studies in fasting obese sub-- jects.- Metabolism 16:1075, 1967.
- 223.- SHAHMAN M., SPATHS G., FRY P. and MARKS V..- Differences in pituitary and testicular function between diabetic patients on insulin and oral anti-diabetic a-- gents.- Diabetologia 15:13, 1978.
- 224.- SHANBAREG G.E..- En "the Thyroid" Werner S.C. and -- Ingbar S.H.(edt) Harper Row Public. New York 115, 1978.
- 225.- SILVA J.E. and LARSEN P.R..- Feripheral metabolism of

- homologous thyrotropin in euthyroid rats. acute effects of thyrotropin-releasing hormone, triiodothyronine - and thyroxine.- Endocrinology 102:1783, 1978.
- 226.- SING U.N. and CHAIKOFF J.L.- Effects of 1-methyl-2 mercaptoinidazole and perchlorate on the insulin. -- Mediated enhancement of I^- incorporation into iodo-- amino acids by fetal thyroid glans in organ culture.- Endocrinology 78:339, 1966.
- 227.- SJOGREN B.- Hormoner och hormontherapi.- Leo, Goteborg 191. 1973.
- 228.- SMALLRIDGE R.G., WARFTOFSKY L., DESJARDINS R.E. and BURMAN K.D.- Metabolism clearance and production -- rates of 3,3',5' triiodothyronine in hypothyroid, -- euthyroid and hyperthyroid subjects.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 47:345, 1978.
- 229.- SONKSEN P.H., SAUNDERS J. and HALL E.H.- Thyroid -- hormones in insulin requiring diabetes before and after treatment.- Diabetologia 13:433, 1977.
- 230.- SPAULDING S.W., CHOPRA I.J., SHERWIN R.S. and LYALL S.S.- Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T_3 and reverse T_3 in man.- J. --- Clin. Endocrinology Metabolism 42:197, 1976.
- 231.- STERKING K. and LAZAROUS J.H.- "Annual review of -

- physiology" vol. 39, pag.349, 1977.
- 232.- SULLIVAN P.C.R., BOLLINGER J.A. and REICHLIN S..- Se
lective deficiency of tissue triiodothyronine: A pro
posed mechanism of elevated free thyroxine in the --
euthyroid sick.- J. Clin. Invest. 52:83a, 1973.
- 233.- SURKX M.I., SCHADLOW A.R. and OPPENHEIMER J.H..- A -
new radioimmunoassay for plasma L-triiodothyronine:
measurements in thyroid disease and in patients main
tained on hormonal replacement.- J. Clin. Invest. --
51:3104, 1972.
- 234.- SURKS M.I., SCHADLOW A.R., STOCK J.M. and OPPENHEIMER
J.H..- Determination of iodothyronine absorption and
conversion of L-thyroxine(T_4) to L-triiodothyronine
(T_3) using turnover techniques.- J. Clin. Invest. 52:
805, 1973.
- 235.- SUTHERLAND R.M., ROTHSTEIN A. and WEED R.E..- Erytro
cite membrane sulphydryl groups and cation permeabi-
lity.- J. Cell. Physiol. 69:185, 1967.
- 236.- SVEJGAARD A..- HLA and disease associations a survey
Transplant Rev. 22:3, 1978.
- 237.- TAUROG A..- Thyroid hormone synthesis and release hor-
mone synthesis: thyroid iodine metabolism.- "The thy-
roid" Werner S.V. and Ingbar S.H.(edt) pag 31, 1978.

- 238.- TONOOKA N., TSUYUSAKI K., KABAYASKI S., OSHIMA K., --
MORI M., SHIMONURA Y., ISHIT R., ROBAYASKI I.,- Dis-
turbance of the hypothálamo-pituitary-thyroid system
in teh streptozotocin-diabetic rat.- Proceedings of
the 10th Congress of the International Diabetes Fede-
ration, Viena 613(abstract), 1979.
- 239.- TUMBRIDGE W.M.C., EVERED D.C., HALL R., APPLETON D.,
BREWIS M., CLARK P., GRIMLEY EVANS J., YOUNG E., +-
BIRD T. and SMITH P.A..- The spectrum of thyroid in
a comunity: the Whickham Survery.- Clin. Endocrin. 7:
481, 1977.
- 240.- VAGENAKIS A.G., BRUGER A., PORTNAY G.I., RUDOLPH M.,
O'BRIAN J.T., AZIZI F., ARKY A.R. NICOD P. and -----
INGBAR S.H..- Diversion of peripheral thyroxine meta-
bolism from activating to inactivating pathways during
complete fasting.- J. Clin. Endocrinology Metabolism
41:191, 1975.
- 241.- VALDIVIESO CAÑAS L., IRURETAGIYENA AMIANO J,R. and -
HERRERA POMBO J.L..- Hipotiroidismo hipotálamo-hipo-
fisario an la diabetes mellitus.- Revista Clínica --
Española 174:53, 1984.
- 242.- VIERHAPPER H., GRUBECK-LEOBENSTEIN B., BRATUSCH-MARRAIN
P., PANZER S. and WALDHASL W..- The impact of eugly-
cemia and hyperglycemia on simulated pituitary hormo

ne release in insulin-dependent diabetics.- J. Clin. Endocrinology Metabolism 52:1230, 1981.

243.- WESTGREN U., AHREN B., BURGER A., INGENANSSON S. and MELANDER A..- Effects of dexamethasone, desoxycorticosterone and ACTH on serum concentration of thyroxine, 3,5,3' triiodothyronine and 3,5',3' triiodothyronine.- Act. Med. Scand. 202:89, 1977.

244.- WILBER J.F. and UTIGER R.D..- The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion.- J. Clin. Invest. 48:2096, 1969.

245.- WILBER J.F., BANERJI A., PROSAD C., MORI M.,-Alterations in hypothalamic pituitary-thyroid regulation - produced by diabetes mellitus.- Life Sci. 28:1757, - 1981.

246.- WOLF B., ARATAN-SPIRE S. and CZERNICHOW P..- Hypothyroidism increases pancreatic thyrotropin releasing - hormone concentrations in adult rats.- Endocrinology 114:1334, 1984.

=====